FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1962

THÈSE

N° 512

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplômé d'État)

PAR

JEAN MARTIN

né le 29 Décembre 1931, à Annemasse (Haute-Savoie)

Présentée et soutenue publiquement le : 1962

De l'effet diurétique et anti-inflammatoire de l'alphachymotrypsine au cours des cirrhoses éthyliques décompensées, oedémateuses et ascitiques.

Président : M. DEBRAY, Professeur

GRAVEX-HIRON, 7 bis, Rue Saint-Gilles

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41538128_0038

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1962 — THÈSE — N° —

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplômé d'État)

PAR

JEAN MARTIN

né le 29 Décembre 1931, à Annemasse (Haute-Savoie)

Présentée et soutenue publiquement le : 1962

---

l'effet diurétique et anti-inflammatoire de l'alphachymotrypsine au cours cirrhoses éthyliques décompensées, oedémateuses et ascitiques.

Président : M. DEBRAY, Professeur

GRAVEX HIRON, 7 bis, Rue Saint-Gilles

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

F A C U L T E D E M E D E C I N E

-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-

P R O F E S S E U R S

1-2-1962

-=-=-=-=-=-=-=-

1-2-1962 PROFESSEURS HONORAIRES

-=-=-=-=-=-=-=-=-=-

MM. ALAJOUANINE (T), AUBIN (A), BÉNARD (H), BULLIARD (H), CADENAT (F), CHABROL (E), CHAMPY (C), DEBRE (R), FEY (B), GASTINEL (P), HALPHEN (E), HAZARD (R), HEUYER (G), LANTUEJOUL (P), LAROCHE (G), LEVY-SOLAL (E), LIAN (C), MATHIEU (P), MOCQUOT (P), MONDOR (H), MONOD (R), MOREAU (R), MOULONGUET (P), OLIVIER (E), PASTEUR VALLÉRY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D), QUENU (J), RICHET (C), SENEQUE (J), STROHI (A), TANON (L).

DOYEN ..... Léon BINET
Membre de l'Institut

1er ASSESSEUR (Jean VERNE
2° ASSESSEUR (Gaston CORDIER

I. - PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires : MM.

Anatomie	DELMAS (A)
Anatomie pathologique	DELARUE (J)
Anesthésiologie	BAUMANN (J)
Biochimie medicale	(JAYLE (M-F) (SCHAPIRA (G)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P)
Biologie médicale	FAUVERT (R)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J)
Embryologie	GIROUD (A)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	N...
Histologie	VERNE (J)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P)
Médecine du Travail	DESOILLE (H)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R)
Microbiologie (Bactériologie et Virologie) ..	FASQUELLE (R)
Parasitologie	GALLIARD (H)
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J)
Pathologie exotique	LAVIER (G)

Pathologie expérimentale et comparée ...	MERKLEN (F-P)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J)
Pathologie et thérapeutique générales ..	BOUDIN (G)
Pharmacologie	CHEYMOL (J)
Physiologie	(BINET (L) (BARGETON (D)
Physiologie et pathologie obstétricale .	LEPAGE (F)
Physique médicale	(DOGNON (A) (DJOURNO (A)
Radiologie médicale	DESGREZ (H)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	CONTE (M)

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	(DESGREZ (P) (POLONOVSKI (J)
Biologie médicale	BOURLIERE (F)
Embryologie	TUCHMANN (H)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M)
Parasitologie	BRUMPT (L.C)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G)
Pharmacologie	LEVY (Melle J)
Physiologie	PARROT (J)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H)
Clinique cardiologique (Broussais).....	MOUQUIN (M)
Cliniques chirurgicales (Beaujon	LORTAT-JACOB (J-L)
(Cochin.....	LEGLR (L)
(Hôtel-Dieu.....	PATEL (J)
(Piété	CORDIER (G)
(Saint-Antoine .	GOSSET (J)
(Salpêtrière....	SICARD (A)
(Tenon	OLIVIER (Cl)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Malades)	FEVRE (M)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART d'ALLAINES (F de)

Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	MATHEY (J)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St Louis)	DEGOS (R)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne) ...	DELAY (J)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P)
Cliniques médicales ... (Boucicaut	LENEGRE (J)
(Broussais	SOULIE (P)
(Cochin	JUSTIN-BESANÇON(L)
(Cochin	BROUET (G)
(Hôtel-Dieu	BARIETY (M)
(Lariboisière ...	SEZE (S de)
(Pitié	DREYFUS (G)
(Saint-Antoine ..	KOURILSKY (R)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie(Bichat)	DLBRAY (C)
Clinique médicale propédeutique (Broussais).....	GENNES (L de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu).....	DEROT (M)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié).....	DAVID (M)
Clinique neurologique (Salpêtrière).....	GARCIN (R)
Cliniques obstétricales (Baudelocque.....	LACOMME (M)
(Foch (Suresnes).	MERGER (R)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)....	RENARD (G)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)...	AUBRY (M)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	LELONG (M)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J)

Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin).....	COSTE (F)
Clinique stomatologique (Pitié).....	DECHAUME (M)
Clinique thérapeutique chirurgixale (Vaugirard)	ROUX (M)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)...	LEMAIRE (A)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M)
Clinique traumatologique	PADOVANI (P)
Séméiologie médicale	DOMART (A)
Séméiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX (F)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	BOUR (H) LHERMITTE (F) PEQUIGNOT (H)

II. - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAITRES DE CONFERENCES - AGRÉGÉS

Anatomie	CABROL (C) COUINAUD (C) GILLOT (C) OLIVIER (G)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Melle P) pr. s. ch. ABELANET (R) BUSSER (F) CHOMETTE (G) GOUYGOU (Ch)m. conf. NEZELOFF (Ch) ORCEL (L) PAILLAS (J)
Anesthésiologie	KERN (E) VOURC'H (G)

Bactériologie	(BARBIER (P) (CHRISTOL (D) (LE MINOR (L) (TOURNIER (P)
Biochimie médicale	(BAULIER Et. m. conf. (BOURILLON (R) (CARTIER (P) (DREYFUS (J.-Cl) (GONNARD (P) (KRUH (J) (JEROME (H)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F)
Carcinologie	(BOIRON (M) (DENOIX (P) (MATHE (G) (SELIGMANN (M)
Dermato-Syphiligraphie	(CIVATTE (J) (DUPERRAT (B)
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G)
Hématologie	(BESSIS (M) (BILSKI-PASQUIER (G) (DAUSSET (J) (DUHAMEL (G)
Histologie	COUJARD (R),pr. s. ch. MAROIS (M) RACADOT (J)
Hydrologie	(BESANÇON (F) (CORNET (A)
Hygiène	(BOYER (J) pr. s ch (BLANCHER (G) (CORRE-HURST (Mme L) (SAPIN-JALOUSTRE (H)
Maladies infectieuses	(BASTIN (R) (DUPONT (V)
Médecine légale	(DEROBERT (L) pr. s. ch. (FOURNIER (E) (GUENIOT (M) (HADENGUE (A)
Médecine du travail	ALBAHARY (C)
Neuro-chirurgie	PERTUISET (B)

Pathologie exotique	SCHNEIDER (J)
Pathologie expérimentale	(BENHAMOU (J-P) (BERTHAUX (P) (BOIVIN (P) (GROSNIER (J) (HARTMANN (L) (LOPER (J) (MAURICE (J) (MIKOL (Cl.) (RICHET (G)
Pathologie médicale	(AUSSANNAIRE (M) (BOUVIER (J) (BOUVRAIN (Y) (BRICAIRE (H) (BRISSAUD (H) (BROCARD (H) (BUGE (A) (CATINAT (J) (CHRETIEN (J) (COBLENTZ (B) (CONTAMIN (F) (COURY (C) (ETIENNE (J-P) (FRUHLING (J) (FRITEL (D) (HENNEQUET (A) (HIMBERT (J) (HOUSSET (E) (LAROCHE (Cl) (LESOBRE (R) (MACREZ (C) (MOREAU (L) (NICK (J) (ROYER (P) (TOURNEUR (R) (WOLFROMM (R)
Pédiatrie-Puériculture	(JOSEPH (R) (LAFOURCADE (J) (LEPLERCQ (G) (MANDE (R) (MOZZICONACCI (P) (POLONOVSKI (C) (ROSSIER (A) (VIALATTE (J)

Obstétrique	GRANJON (A) HERVET (E) LE LORIER (G) LEVY (J) MORIN (P) MUSSET (R) ROBEY (M) SENEZE (J) SUREAU (C) THOYER-ROZAT (J)
Ophtalmologie	BREGEAT (P) DUBOIS (A) SARAUX (H)
Orthopédie	JUDET (R) MEARY (R) POSTEL (M) RAMADIER (J)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J) PIALOUX (P)
Parasitologie	GOLVAN (Y) LAPIERRE (J)
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J) BINET (J-P) CAUCHOIX (J) CERBONNET (G) CHATELIN (C-L) DUBOST (Ch) DUBOST (Cl) FAUREL (J) FLABEAU (F) GARBAY (M) GARNIER (H) (Cl. de) GAUDART-d'ALLAINES GERMAIN (A) LATASTE (J) LEVEQUE (B) LOYGUE (J) MERCADIER (M) NATALI (J) PELLERIN (D) PERROTIN (J) ROBERT (H) THOMERET (G)

Pharmacologie	(BOISSIER (J) (LECHAT (P)
Physiologie	(BARRES (G) (DEJOURS (P) (DURAND (J) (GIRARD m. conf. (HUGELIN (A) (SCHERRER (J)
Physique médicale	(CHANTEUR (J) (COUGEROT (L) m. conf. (pr. s. ch. (GRIMY (F) m. conf. (MILHAUD (G) (PELLERIN (P) (ROUCAYROL (J.Cl) (TUBIANA (M) m. conf.
Pneumo phtisiologie	(KRLIS (B) (MEYER (A) (RENAULT (P)
Psychiatrie	PICHOT (P)
Psychiatrie infantile	(DENIKER (P) (DUCHE (D) (FLAVIGNY (H) (LAPRUSLE (J)
Rhumatologie	DELBARRE (F)
Stomatologie	(CERNEA (P) (CHAPUT (Mme A) (m. conf. agr.
Thérapeutique	(CHASSAGNE (P) (LAMOTTE (M) (MARCHE (J)
Urologie	(AUVERT (J) (MOULONGUET (A) (QUENU (L)

III.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

Anatomie	(DUBEYRE (J) ABOULKER (P)
Clinique chirurgicale	(AMPLINE (A) pr.s.ch. (VERNE (J-M)

Clinique médicale	(PERRAULT (M) (RAMBERT (P) (THIEFFRY (S)
Clinique obstétricale	(GRASSET (J) (MAYER (M)
Clinique ophtalmologique	(DESVIGNES (P) (OFFRET (G)
Clinique oto-rhino-laryngologique	MADURO (R)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R)
Clinique psychiatrique	BARUK (H)
Clinique urologique	KUSS (R)

IV.- PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P) pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J) pr. s. ch.

V.- Chargés de cours d'hygiène scolaire et universitaire :

BOLTANSKI (E)
LAUNAY (C)

Secrétaire général de la Faculté	LENA (J)
Secrétaire principal	Melle CHAINTREUIL (G)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A)
Conservateur	Melle DUMAITRE (P)
Bibliothécaires	(Mmes CONTET (J) (FORGET (F) (Melles LAURENT (H) (LE NOIR (G) (QUIEVREUX (R)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mes Parents

en témoignage de reconnaissance

et d'affection.

A ma Femme

en modeste témoignage de mon amour.

A ma Famille.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR C. DEBRAY

Professeur de Clinique Médicale
d'Hydrologie Thérapeutique et
Climatologie à la Faculté de
Médecine de Paris.

Médecin de l'Hôpital BICHAT
Chevalier de la Légion d'Honneur.

qui nous a fait le grand honneur
de présider cette thèse.

Nous lui adressons nos
remerciements respectueux.

A mon Maître, le Docteur ABAZA

Ancien interne des Hôpitaux de Paris
Médecin assistant des Hôpitaux
Médecin Chef de l'Hôpital de Villeneuve-St-Georges.

Membre de la Société de Cardiologie
et de Pédiatrie et de la Société Médicale
des Hôpitaux libres.

Officier de la Légion d'Honneur.

qui m'a fait bénéficier de son
enseignement éclairé, et m'a
permis de mener à bien ce
travail.

En témoignage de mon respect
et de ma profonde reconnaissance.

A Monsieur le Docteur ANTOINE.

Médecin-Assistant des Hôpitaux d'Alger.

A Monsieur le Docteur G. RUDALI

qui m'ont conseillé avec
bienveillance et amitié

en témoignage de mes remerciments
sincères.

A Monsieur le Docteur M. DEROME

en témoignage de ma gratitude.

A nos Maitres de la Faculté de Médecine et des
Hôpitaux de Paris.

DE L'EFFET DIURETIQUE ET ANTI-INFLAMMATOIRE DE L'ALPHACHYMOTRYPSINE AU COURS DES CIRRHOSES ETHYLIQUES DECOMPENSEES, OEDEMATEUSES ET ASCITIQUES

CHAPITRE I

GENERALITES

RAPPEL DES PRINCIPALES INDICATIONS CLINIQUES DE L'ALPHACHYMOTRYPSINE

Endopeptidase naturelle, isolée pour la première fois par KUNITZ et NORTHROP en 1933, l'ALPHACHYMOTRYPSINE est sécrétée par le pancréas, sous forme d'un précurseur inactif, l'alphachymotrypsinogène, qui est activé au niveau du duodenum par la trypsine pancréatique.

Sur le plan industriel, une action trypsinique lente, à température et à ph contrôlés et très précis, permet à partir du chymotrypsinogène cristallisé, extrait du pancréas de mammifères, d'obtenir la forme alpha de la chymotrypsine.

De poids moléculaire, voisin de 22.500, l'enzyme se présente sous l'aspect d'une poudre blanche facilement soluble dans l'eau, d'où sa facilité d'emploi ; son Ph optimum d'activité se situe entre 8,1 et 8,6.

Comme la trypsine, c'est de son action protéolytique et surtout anti-inflamatoire qu'ont résulté les nombreuses indications cliniques de l'enzyme en thérapeutique, dont nous rappelerons brièvement les principales.

Administrée par voie générale :

1) En traumatologie et en chirurgie générale, l'ALPHACHYMOTRYPSINE semble d'un grand secours dans tous les cas où l'on doit agir rapidement sur un état inflammatoire, pour obtenir la résorption d'un oedème ou d'un hématome ; elle peut également être utilisée préventivement pour éviter ces complications.

2) MOORE, dans une étude sur 75 cas, obtient des résultats remarquables avec le "CHYMAR" (chymotrypsine Armour) en chirurgie plastique : l'auteur va jusqu'à dire que son avènement dans ce domaine peut être comparé à celui des antibiotiques.

3) PARSONS rapporte une étude sur 60 malades atteints d'asthme, bronchite, rhinite et sinusite : dans la majorité des cas (80%), il a noté une nette amélioration, se traduisant par :

- respiration plus facile,
- capacité vitale augmentée,
- diminution des sécrétions bronchiques,
- facilité de l'expectoration, par fluidificatio de celle-ci

GRASSI cite 119 cas, dont 45 bronchitiques et 49 tuberculeux pulmonaires, confirme les résultats précédents, mais conseille la prudence dans la tuberculose pulmonaire, où l'association enzyme-antibiotiques est de régle, pour éviter la dissémination bactérienne.

Même amélioration constatée dans 33 cas de suppuratio pulmonaires diverses, où l'enzyme est employée seule, ou en association avec les antibiotiques, par ORLANDO et FERRERA.

CONCINA, enfin, obtient un pourcentage d'amélioration très important, en utilisant l'enzyme en aérosol, ou par voie endobronchique.

4) Dans le domaine de la gynécologie, les indications de l'ALPHACHYMOTRYPSINE semblent nombreuses, agissant sur l'élément inflammatoire et favorisant la résorption de l'oedème et de l'exsudat ; les résultats sont excellents dans les processus inflammatoires aigüs, en association avec les antibiotiques. Les formes chroniques ne répondant pas à la physiothérapie semblent bénéficier partiellement du traitement enzymatique qui peut rétablir la perméabilité tubaire dans certains cas.

Dans les affections de nature tuberculeuse, l'efficacité est plus difficile à évaluer, en raison de l'associa-

tion au traitement spécifique : il semble pourtant que l'enzyme puisse agir favorablement sur les lésions évolutives.

En obstétrique, retenons l'action enzymatique sur les thrombophlébites puerpérales post-opératoires, bien que les résultats ne semblent pas comparables avec ceux du traitement anti-coagulant, et dans les plaies obstétricales de toutes sortes.

ERMIGLIA dans une étude portant sur 32 cas de mastites traitées par l'association trypsine-chymotrypsine + antibiotiques obtient les résultats suivants :

- constants dans les lymphangites
- satisfaisants dans les mastites parenchymateuses aigües.

L'auteur souligne d'autre par l'intérêt de la médication dans les formes chroniques.

5) Notons également les résultats intéressants obtenus dans les traumatismes crâniens graves et les interventions de neuro-chirurgie :

- la pression du liquide céphalorachidien baisse plus rapidement chez les malades traités,
- il y a amélioration de presque tous les symptômes neurologiques propres aux traumatisés.

Localement, l'utilisation du produit associe encore plus sûrement les propriétés protéolytiques à l'action antiphlogistique.

I) Plusieurs auteurs ont publié des observations favorables à l'emploi de la chymotrypsine en rhumatologie et plus spécialement dans les périarthrites scapulo-humérales. SALVI, LOPEZ-PRATS obtiennent :

- une efficacité maxima dans les cas aigüs,
- des résultats moins prompts mais également très satisfaisants dans les formes chroniques.

2) En oto-rhino-laryngologie, PAILLER confirme les travaux de CAUSSE, portant sur 49 opérés ; l'auteur utilise l'ALPHACHYMOTRYPSINE locale au cours des tympanoplasties et mobilisation de l'étrier pendant ou après l'acte chirurgical avec succès et assure l'inocuité totale du produit ainsi utilisé. Il rapporte également deux cas d'injections transtympaniques au cours d'otite moyenne sèche adhésive, avec nette amélioration de l'audition.

3) Citons enfin l'amélioration rapide constatée par application locale de chymotrypsine dans les ulcérations cutanées :

- détersion rapide des plaies

- accélération de la cicatrisation.

Pour terminer ce rapide aperçu sur les indications sans cesse croissantes de l'enzymothérapie en thérapeutique, rappelons enfin l'utilisation de l'ALPHACHYMOTRYPSINE dans l'étude de la cytologie gastrique, qui utilise les propriétés mucolytiques de l'enzyme, mises en évidence par BENEDITT et FRENCH, et dont les résultats semblent intéressants pour le diagnostic positif et étiologique des tumeurs gastriques.

-=-=-=-=-=-=-

CHAPITRE II

LES PROPRIETES ANTI-OEDEMATEUSES DE L'ALPHACHYMOTRYPSINE

A ces différentes indications de l'enzyme, déjà décrites de nombreuses fois, nous ajouterons un nouveau chapitre.

En effet, les propriétés anti-inflammatoires, et plus spécialement anti-oedémateuses, nous ont amenés à expérimenter le médicament dans les cirrhoses éthyliques en poussée de décompensation, avec ascite et oedème, et nous ont permis de constater un effet diurétique certain de l'enzyme.

Nous rappelerons dans un premier temps, quelques expériences mettant en relief les propriétés anti-oedémateuses de l'ALPHACHYMOTRYPSINE, avant que de rapporter dans un troisième chapitre nos observations effectuées dans le service du Docteur ABAZA.

I) En 1955, H.COHEN, M.GRAFF et W.KLEINBERG ont montré que l'administration préventive de Trypsine ou Chymotrypsine empêche le développement de l'oedème, provoqué normalement chez le rat blanc. Cet oedème n'est pas empêché par la Delta-cortisone et les anti-histaminiques. Les auteurs injectent par voir intra-péritonéale 2 ml d'une solution à 75 % de Dextran :

- au bout de 30 à 60 mn, ils obtiennent un oedème des extrémités durant 6 heures.

La prévention est réalisée par une injection intra-péritonéale de 0,5 ml d'une solution à 0,5 % de Trypsine cristallisée juste avant l'injection de Dextran, et une

autre injection de 0,5 ml de trypsine suivant immédiatement l'injection de Dextran. La Chymoptrypsine a été utilisée pareillement.

- avec la Trypsine, deux animaux sur quarante font un oedème.
  (Trypsine : 5 mg pour cent grammes de poids)
  (Dextran :15 mg - - - - -)

- avec la Chymotrypsine, tous les animaux sont protégés :
  (Chymotrypsine : 5 mg pour cent grammes de poid
  (Dextran :15 mg - - - - -

En injection sous-cutanée, la même action protectrice se retrouve, qui est supérieure avec la Chymotrypsine qu' avec la Trypsine.

Les auteurs montrent également que le traitement de l'oedème déjà installé par les enzymes protéolytiques provoque la régression ou la diminution de cet oedème.

II) DE BARBIERI, reprenant les expérimentations de G.MARTIN y ajoute ses données personnelles :

Le procédé employé est celui de l'oedème provoqué par l'ovalbumine dans la patte du rat :

- on injecte par voie sous cutanée 0,1 cc d' ovalbumine fraîche, non diluée, dans la patte postérieure du rat, la patte symétrique étant infiltrée par une quantité égale de solution physiologique

- la réaction oedémateuse atteint son maximum 90 mn après l'injection.

- les rats sont alors sacrifiés, les pattes postérieures amputées au niveau de l'articulation du genou ; l'intensité du phénomène inflammatoire est mesurée par la différence de poids des deux articulations.

- la comparaison entre les animaux ayant reçu auparavant le traitement enzymatique et ceux non traités permet de fixer le pourcentage d' inhibition de l'oedème.

- pour le Trypsine (40 U/mg), DE BARBIERI obtient 38 % d'inhibition, G.MARTIN 45 % (dose de Trypsine : 20 mg)

- pour la Chymotrypsine (40 U/mg), les valeurs sont respectivement de 46 et 50 % (dose de Chymotrypsine 20 mg)

- par contre, le Chymotrypsinogène est inactif.

III) G.MARTIN a également montré que la Trypsine inhibait de façon importante l'oedème généralisé, produit par des injections d'ovalbumine ou de Dextran :

- en ce cas il est nécessaire d'employer des doses plus importantes d'enzyme.

IV) Nous rapporterons enfin une dernière expérimentation pratiquée avec l'ALPHACHYMOTRYPSINE, qui confirme les résultats précédents (Laboratoire Choay) :

- Inhibition de l'oedème au formol par injection précédente d'ALPHACHYMOTRYPSINE :

L'auteur prend trois groupes de rats Wistar mâles :

- dans chaque groupe :

  - 10 animaux soumis au traitement par l'ALPHACHYMOTRYPSINE (1 injection intra-péritonéale d'une solution à 100 mg°/oo, à raison de 4 mg pour 100 grammes de poids d'animal)

  - 10 témoins , recevant une injection intra-péritonéale d'eau égale à la solution d'ALPHACHYMOTRYPSINE utilisée dans le premier cas.

- Le premier groupe :

  - chaque animal reçoit dans l'aponévrose plantaire de la patte postérieure 0,10 ml de solution de formol officinal à 30 %, diluée au 1/10, sans tenir compte du poids de l'animal.

  - dans l'autre patte, injection de 0,10 ml d'eau distillée (patte témoin)

- Le deuxième groupe, même façon mais :

  - 0,10 ml de solution de formol pour 100 grammes de poids.

- Le troisième groupe, même façon mais :

  - 0,10 ml de formol pour 200 grs de poids.

Dans les groupes soumis à l'ALPHACHYMOTRYPSINE, l'injection du produit a été faite 20 mn avant d'infiltrer l'aponévrose au formol ; les animaux sont tués quatre heures après l'infiltration, on pèse alors les pattes.

Le pourcentage d'augmentation du poids de la patte infiltrée par le formol par rapport au poids de la patte témoin peut être considéré comme un pourcentage d'oedème.

RESULTATS

a) - 1er groupe (moyenne de poids : 174,8 gr)
chez animaux témoins : 43,32 % d'oedème

chez animaux protégés par l'ALPHACHYMOTRYPSINE : 22 % d'oedème

b) - 2ième groupe (moyenne de poids : 105 gr)
chez animaux témoins : 50,08 % d'oedème

chez animaux protégés : 43,49 % d'oedème

Il semble que la quantité de formol injecté soit trop forte.

c) - 3ième groupe (moyenne de poids : 211 gr)
chez animaux témoins : 39,36 % d'oedème

chez animaux protégés : 25,74 % d'oedème

V) COHEN, GRAFF et KLEINBERG ont montré que cet effet anti-oedémateux des enzymes protéolytiques persistait chez les rats surrénaclectomisés et hypophysectomisés.

CHAPITRE III

EFFET DIURETIQUE DE L'ALPHACHYMOTRYPSINE DANS LES CIRRHOSES ETHYLIQUES OEDEMATEUSES AVEC ASCITE

OBSERVATIONS CLINIQUES

OBS. I : Mme S..... Adelphine - 50 ans

- Entre dans le service le 7 juillet 1960 pour :
"Cirrhose ascitique"

- Histoire de la maladie

Depuis 5 mois environ, anorexie persistante, avec épisodes diarrhéiques fréquents et baisse rapide de l'état général; aveux d'intempérance.

L'ascite est apparue rapidement il y a un mois environ, nécessitant vite des ponctions évacuatrices, pratiquées en ville.

- A l'examen

- très mauvais état général, cachectique.
- diarrhée profuse, oligurie
- oedème important des membres inférieurs.
- ascite de grande abondance, avec déplissement de l'ombilic et circulation collatérale importante, foie non perçu.

Une ponction évacuatrice de 4 litres est pratiquée à l'entrée.

- Examens complémentaires :

1°) le bilan hépatique est très perturbé :

- Protides : 70 g °/oo
- Sérine : 19 g °/oo
- Globuline : 51 g °/oo

rapport : 0,36 inversé

- Cholestérol estérifié : 0,90 g °/oo
- " total : 1,20 g °/oo

R= 0,75

- Test de Gros : 1 cc
- Test de Hanger : ++
- Thymol-test : 25 unités Vernes

Le taux de prothrombine est à 66 %

2°) l'examen du liquide d'ascite :

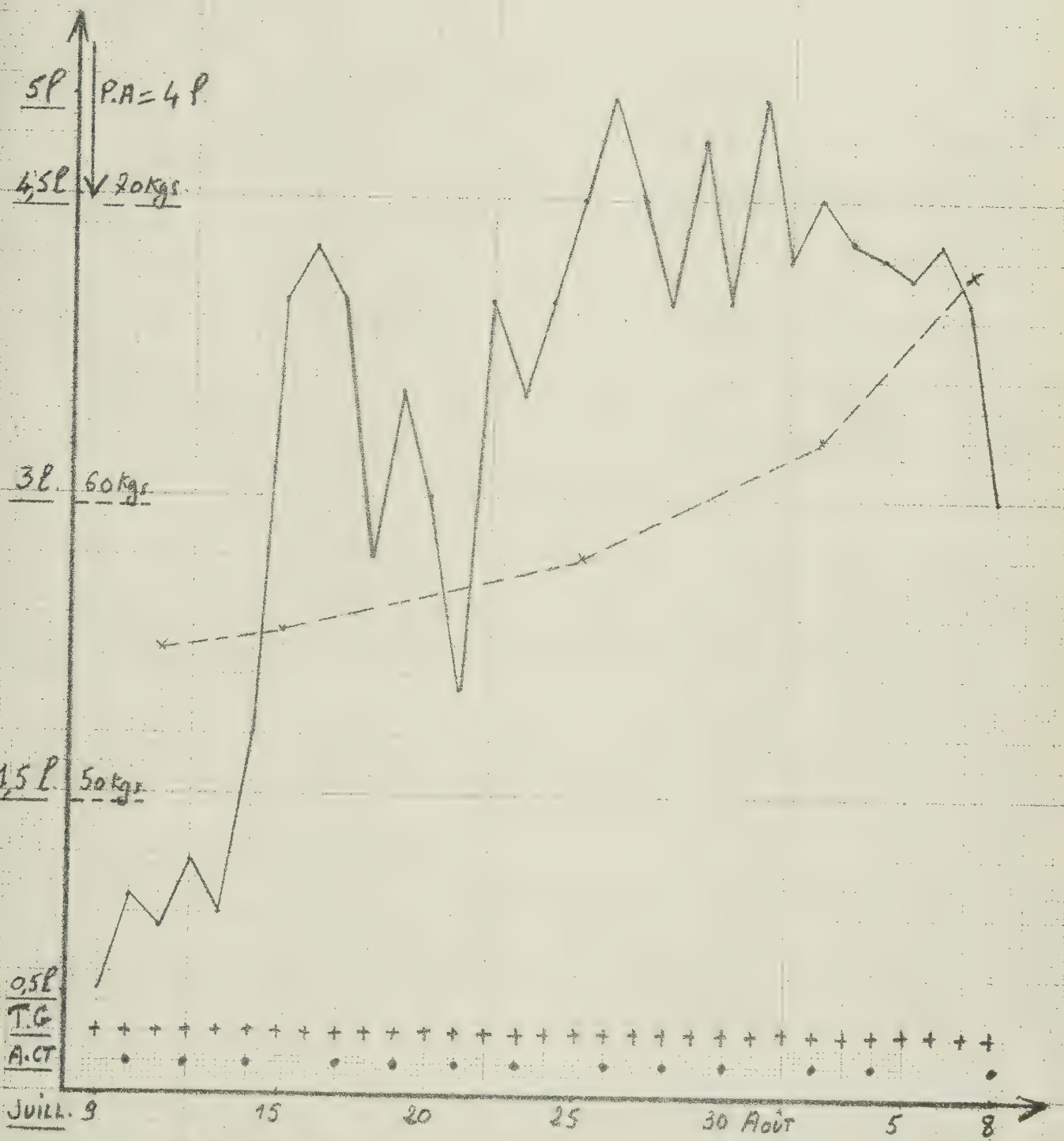
- Albumine : 12 g °/oo
- Rivalta : ++
- Eléments : I00 hématies par mm3
  II0 leucocytes + cellules epithéliales par mm3
- Culot : 95 % de lymphocytes
  rares cellules épithéliales.

3°) autres examens :

- Formule sanguine : 3.780.000 hématies
  6.000 leucocytes
- Azotémie : 0,20 g °/oo
- la vitesse de sédimentation est légèrement augmentée
  - 26 mm à la première heure
  - 70 mm " deuxième heure
  - I20 mm en 24 heures
- concentration chlorures urinaires : 0,95 g °/o
  débit : 3,15 g/24 h

- Traitement et évolution

- Hyperprotidine : 2 cuillerées à soupe à chaque repas
- Vitamine B I : 250 mmg par voie orale.
- Néomycine : 6 comprimés + ultra-levure
- I litre Trophysan glucidique.



{ T.G : Trophyson glucidique = 1 l.
A.CT : Alp-hachymotrypsine.

OBS n° 1 : Mme S... Adelphine.

- Extrait hépatique 2 cc
- Solucamphre - Coramine : matin et soir

A aucun moment, la malade ne reçoit de Delta-Cortisone.

Le traitement par l'ALPHACHYMOTRYPSINE est institué dès l'entrée, à raison d'une injection intrapéritonéale (1 ampoule) tous les 2 ou 3 jours (13 injections au total) :

Après une période de latence de 4 jours, la courbe de diurèse, et au jour de la 3ème injection, présente une flèche au-dessus de 4 litres.

Après un fléchissement durant quatre jours, la courbe remonte rapidement, et se stabilise au-dessus de 4 litres, avec des pointes maxima à 5 litres. Parallèlement, l'ascite diminue progressivement de volume : aucune ponction n'est pratiquée, les oedèmes sont pratiquement asséchés.

La courbe de poids augmente, mais coïncide avec une très nette amélioration de l'état général.

La malade, malheureusement quitte le service le 10 août sur sa demande, alors que les résultats semblaient très spectaculaires, et est ensuite perdue de vue.

OBS 2 : Mme D..... Marie - 60 ans

- Entre dans le service le 16 mai 1961 pour :
"ascite d'origine vraisemblablement éthylique"

- Histoire de la maladie

Depuis 6 mois environ, anorexie persistante, accompagnée d'un amaigrissement important, d'une diarrhée rebelle.

Depuis 3 semaines : augmentation rapide du volume de l'abdomen, génant la malade, avec oligurie.

Aveux d'intempérance.

- A l'examen

- conjonctives subictériques
- pas d'oedème des membres inférieurs
- ascite de grande abondance, avec déplissement de l'ombilic, circulation collatérale importante, signe du flot, signe du glaçon; on pratique une ponction évacuatrice de 3 litres le 17 mai, une seconde de 2 litres le 18.

- Examens complémentaires :

1°) le bilan hépatique est très perturbé :
- protides : 60 g °/oo
- sérine : 26 g °/oo
- globuline : 34 g °/oo rapport : 0,76
- cholestérol estérifié : 0,60 g °/oo R:0,38
- " total : 1,58 g °/oo
- test de Gros : 0,65 cc
- test de Hanger : ++
- thymol-test : 18,9 unités Vernes

Le taux de prothrombine est à 54 %
Sels et pigments biliaires dans les urines:négatif

2°) l'examen du liquide s'ascite :

- albumine : 27,2 g °/oo
- protides : 25 g °/oo
- sérine . : 14,5 g °/oo
- globuline: 10,5 g °/oo

3°) autres examens :

- formule sanguine : 3.570.000 hématies
  9.300 leucocytes
  dont 81 % de polynucléaires
- azotémie : 0,25 g °/oo
- l'ionogramme sanguin :
  CL : 3,58 g °/oo, soit 101 milliéquivalents
  Na : 3,16 g °/oo, soit 137,5 "
  K : 0,138 g °/oo soit 4,7 "
- l'ionogramme urinaire :
  Cl : 3,28 °/oo, soit 92 milliéquivalents
  Na : 2,20 °/oo, soit 95 "

- Traitement et évolution

- Vitamine B 1 : 250 mmg, par voie orale
- Extrait hépatique : 2 cc intramusculaire
- Trophysan : 1 l + polyvitamines, arrêtés le 25 mai
- Vitamine K 1 : 1 ampoule.

La diurèse reste basse, la température irrégulière ne dépasse cependant pas 37,8°, une diarrhée profuse fatigue la malade : on ajoute 6 comprimés de Ganidan, que l'on remplace le 27 mai par 5 comprimés d'Alunozal + 1 comprimé de Sultirène.

En même temps, le traitement par l'ALPHACHYMOTRYPSINE intrapéritonéale est institué (1 ampoule tous les deux jours, 17 injections au total).

Cependant le 24 mai un examen cyto-bactériologique du liquide d'ascite montre :

- 446 éléments/mm3, dont 283 hématies et 163 leucocytes.
- l'examen du culot donne :
  95 % de plasmocytes
  3 % de lymphocytes
  2 % de mononucléaires

Devant cette formule, les examens complémentaires sont demandés en vue d'éliminer une maladie de Kahler :

- la radio crânienne montre une hyperostose frontale sans image lacunaire.
- aucun signe d'atteinte rénale.
- le myélogramme s'avère sensiblement normal.
- l'immunoélectrophorèse du sérum, si elle montre une augmentation parallèle de la bêta-2-globuline, et bêta-2-macroglobuline, et gamma-globuline, n'est pas en faveur de cette affection, mais relève plutôt d'une cirrhose.
- l'immunoélectrophorèse du liquide d'ascite montre les mêmes anomalies.
- d'ailleurs, un deuxième examen du liquide d'ascite pratiqué une semaine plus tard, montre la quasi disparition des plasmocytes, remplacés par des lymphocytes.

Sous l'effet de l'ALPHACHYMOTRYPSINE, mais avec un décalage de cinq jours (à la troisième injection), la diurèse augmente rapidement, et après une flèche à 1,800 l, se stabilise aux environs de 1,500 l, avec des flèches à 2 l.

Par ailleurs, la diarrhée de la malade a cessé, permettant l'arrêt de l'Alunozal le 12 juin.

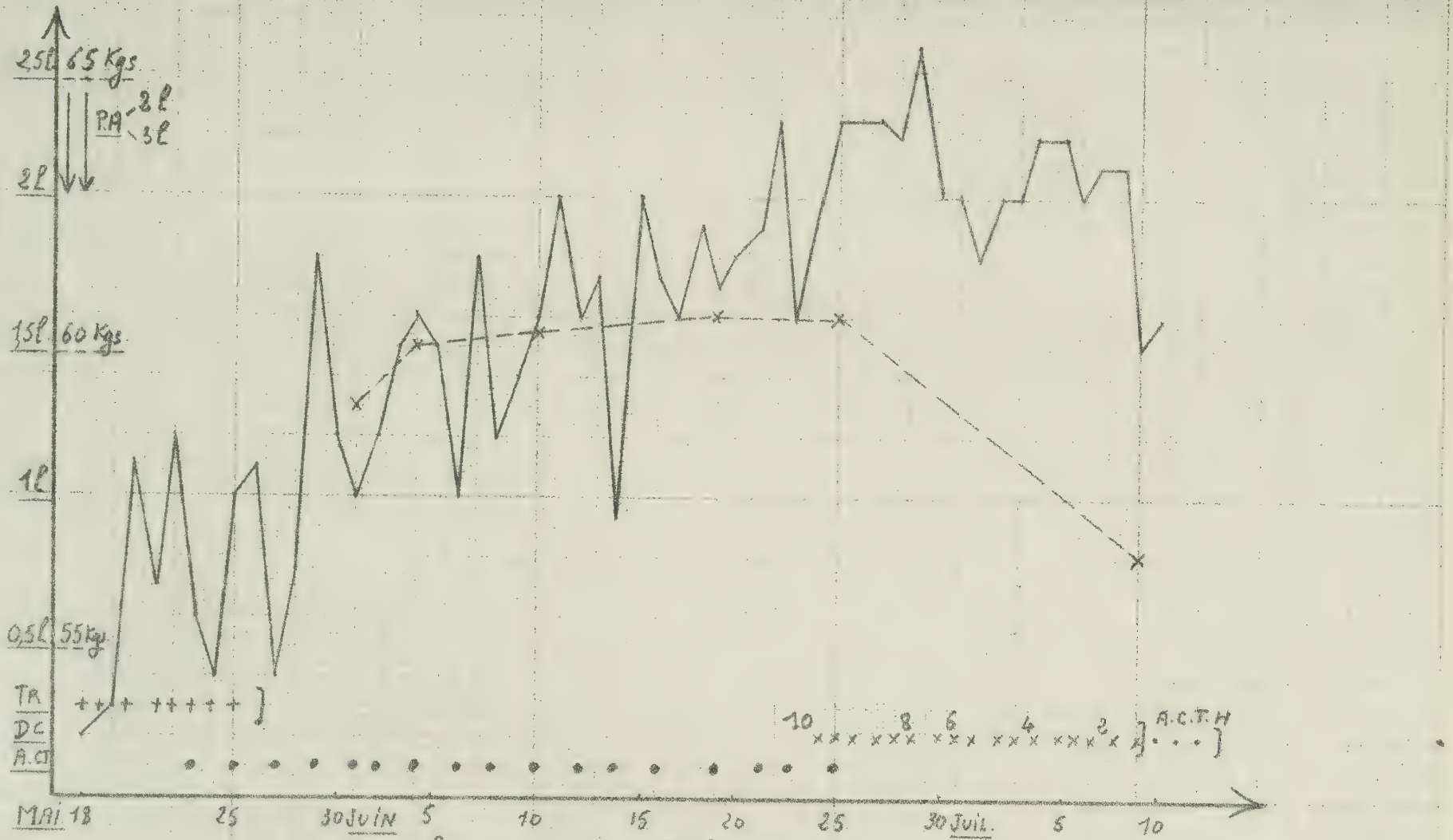
L'ascite qui n'a necessité aucune ponction pendant le traitement a considérablement diminué, mais ne s'assèche pas complètement. Le poids reste sensiblement stationnaire.

Mais la malade s'impatientant, et dans l'espoir d'obtenir un résultat plus rapide, l'on arrête l'ALPHACHYMOTRYPSINE le 25 juin, remplacée par le Delta-Cortisone 5 mmg (10 comprimés par jour), à posologie rapidement dégressive, car il semble qu'un nouvel élan est ainsi donné à la diurèse : l'ascite s'assèche alors complètement, et la malade peut quitter le service le 12 juillet 1960 en bon état général, mais conservant toutefois un bilan hépatique qui, bien qu'amélioré, reste encore perturbé :

- Protides : 61,5 g °/oo
- Sérine : 36,5 g °/oo rapport 1,46
- Globuline : 25 g °/oo
- Cholestérol estérifié : 0,92g °/oo R : 0,52
- " total : 1,74g °/oo
- Test de Gros : 1,35 cc
- Test de Hanger : +
- Thymol-test : 25 unités Vernes

le taux de prothrombine est à 48 %

L'on prescrit à la malade la continuation d'extrait hépatique, vitamine B 1 et vitamine K, et bien sûr l'abstinence.



TR: Trophysan + DC: Deltacortisone.

A.CT: Alphachymotrypsine.

OBS n° 2: Mme D... Marie

OBS. 3 Mme L..... Madeleine - 48 ans

- Entre dans le service le 4 Septembre 1960 pour :
"Cirrhose hypertrophique avec ascite et ictère"

Les premiers signes semblent remonter à 4 mois environ.

- A l'examen

- mauvais état général avec diarrhée rebelle,
- subictère conjonctival,
- oedème important des membres inférieurs,
- ascite de moyenne abondance, avec circulation collatérale, mais sans déplissement de l'ombilic,
- le foie déborde de 20 cms environ : devant cette augmentation de volume considérable, l'on demandera une laparoscopie, qui confirme l'hépatomégalie; la ponction-biopsie pratiquée permet l'examen histologique, qui conclut à l'existence d'une cirrhose d'origine vraisemblablement éthylique.

- Examens complémentaires :

1°) le bilan hépatique est perturbé :

- Protides : 74 g °/oo
- Sérine : 31 g °/oo — Rapport : 0,72
- Globuline : 43 g °/oo
- Cholestérol estérifié : 0,92 g °/oo — R : 0,48
- " total : 1,90 g °/oo
- Test de Gros : 1,5 cc
- Test de Hanger : ±
- Thymol-test : 6 unités Vernes.

Le taux de prothrombine est à 53 %.
La cholémie est très augmentée :
- bilirubine directe : 59 mg °/oo
- " totale : 141 mg °/oo.

2°) l'examen du liquide d'ascite :

- Albumine : 48 g °/oo
- Rivalta : +
- Eléments : 300 hématies par mm3
300 leucocytes+ cellules épithéliales par mm3
- Culot : 50 % de lymphocytes et moyens mononucléaires.

50 % de cellules endothéliales normales

- Culture négative.

3°) autres examens :

- Formule sanguine : 3.760.000 globules rouges
  15.000 leucocytes,
  dont 81 % de polynucléaire
- Azotémie : 0,20 g °/oo
- Glycémie : 0,90 g °/oo
- Le culot urinaire est normal.

- Traitement et évolution

- Delta-Cortisone 5 mg : 8 comprimés + chlorure de potassium: 8 comprimés.
- Néomycine : 6 comprimés + ultralevure : 3 ampoules.
- Extrait de foie buvable.
- Vitamine B1 250 mg per os.
- Vitamine K1 intramusculaire.

L'état de la malade reste stationnaire : la diurèse reste peu abondante, aux environs de 1,5 l.

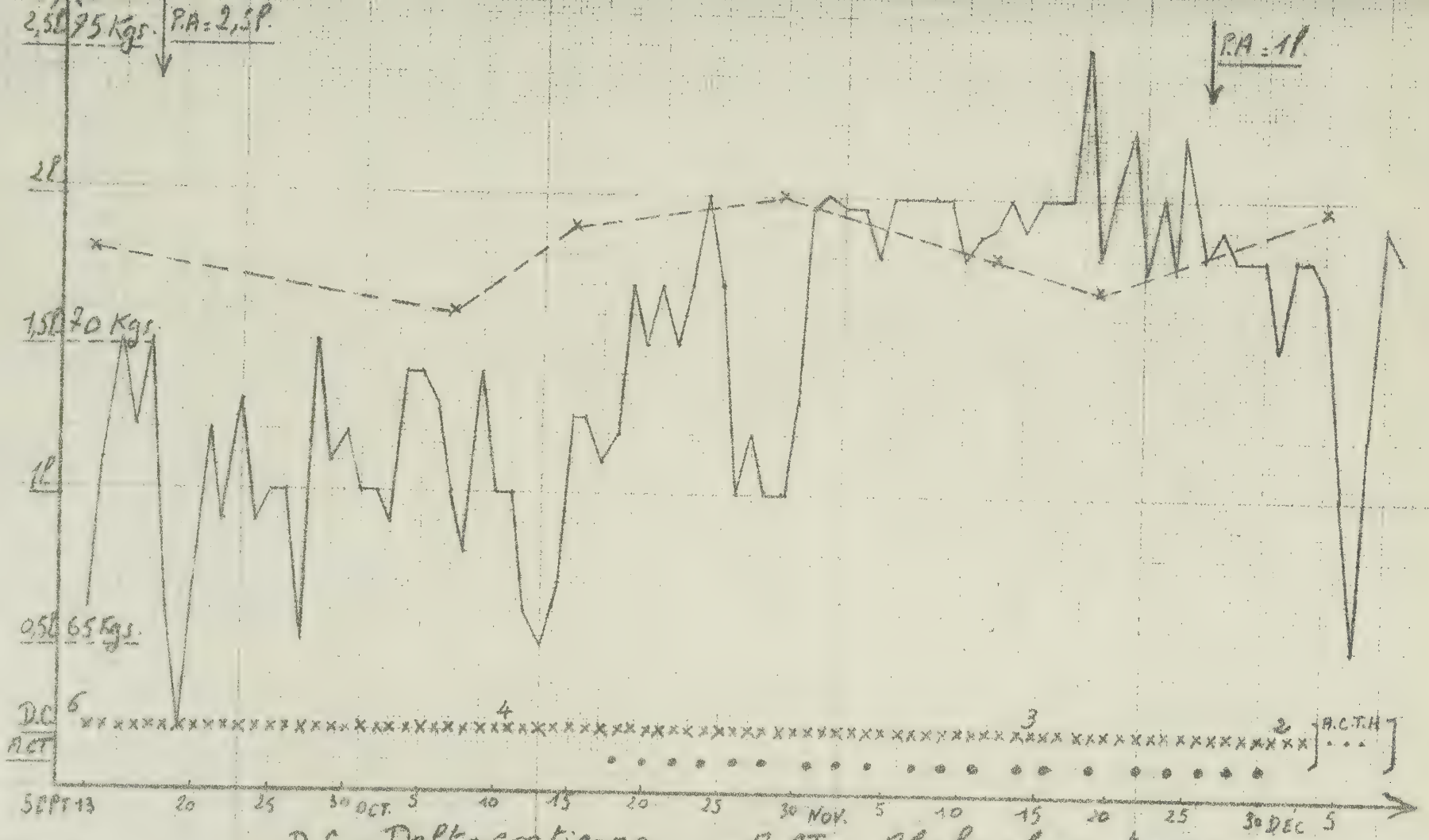
L'ascite et les oedèmes ne régressent pas : une ponction d'ascite pratiquée le 16 septembre ramène 2,300 l de liquide.

Une ascension thermique à 40° le soir du 17 septembre coïncide avec la laparoscopie : on ajoute alors pénicilline: 1 million; streptomycine 1 gr . Le lendemain la température redescend aux environs de 38°.

Le 26 septembre, on diminue la Delta-Cortisone : 6 comprimés, ainsi que chlorure de potassium, et on arrête pénistrepto. Mais devant la courbe de température oscillante aux alentours de 38°, 38°5 (une formule sanguine montre alors 3.220.000 globules rouges et 20.800 leucocytes dont 90 % de polynucléaires), et sans que l'on arrive à retrouver un quelconque foyer (hémoculture négative, culot urinaire normal), on ajoute terramycine : 2 gr.

L'ascite et les oedèmes diminuent légèrement. L'ictère rétrocède, le 26 septembre :

- bilirubine directe à 26 mg/litre
- " totale à 62 mg/litre.



D.C = Deltacortisone. A.C.T = Alphachymotrypsine.

OBS n° 3 : Mme L... Madeleine.

Le 10 octobre, on diminue la Delta-Cortisone :
4 comprimés.

Le 18 octobre l'état clinique restant stationnaire, on décide l'emploi de l'ALPHACHYMOTRYPSINE intrapéritonéale (1 ampoule tous les 2 ou 3 jours : 20 injections au total).

Une concentration des chlorures urinaires montre alors: 0,35 g °/oo et un débit de 0,50 g/24 h.

L'ionogramme sanguin :

Cl : 3,65 °/oo, soit 145,5 milliéquivalents
Na : 3,35 °/oo, soit 103 "
K : 186,5 mg °/oo, soit 4,80 "

Dès la première injection, la courbe de diurèse semble augmenter, reste aux environs de 1,5 l pendant cinq jours et présente une flèche jusqu'à 2 l, mais amorce une rechute à 1 l, qui durera 4 jours (un petit élément infectieux persiste toujours, car la courbe de la température oscille entre 37° le matin et 37,8° le soir.

La formule sanguine montre alors 2.880.000 globules rouges et 9.200 leucocytes dont 91 % de polynucléaires.

Cependant la diarrhée ayant pratiquement cessé, on arrête alors la Néomycine.

Le 1er Novembre, la diurèse remonte alors, atteint 2 l, et s'y maintiendra d'une façon très régulière jusqu'à l'arrêt de l'ALPHACHYMOTRYPSINE; la courbe thermique s'est enfin régularisée.

Parallèlement, la courbe de poids amorce une diminution progressive. Un nouveau bilan hépatique pratiqué le 3 novembre montre alors une très nette amélioration :

- Protides : 70,70 g °/oo
- Sérine : 37,25 g °/oo rapport : 1,11
- Globuline : 34,45 g °/oo
- Cholestérol estérifié : 1,27 °/oo R: 0,65
- " total : 1,95 °/oo
- Test de Gros : 2,8 cc
- Test de Hanger : -
- Thymol-test : 1 unités Vernes

Le taux de prothrombine est à 43 %.

Les oedèmes ont diminué, l'ascite également (une ponction pratiquée le 26 novembre ne ramènera qu'un litre de liquide); la courbe de température s'est maintenant normalisée; la courbe de poids marque une légère ascension, coïncidant avec une nette amélioration de l'état général.

Si la diurèse marque une chute le 5 décembre, correspondant à une petite ascension thermique à 38°, elle remonte ensuite rapidement. La malade peut quitter le service le 12 décembre 1960 :

- oedème et ascite sont pratiquement asséchés
- ictère disparu
- bon état général.

OBS. 4 : Mme M..... Marie - 53 ans

- Entre dans le service le 12 juillet 1960 pour :
"poussée ictéro-ascitique".

- Histoire de la maladie

Malade suivie en ville; aveux d'intempérance.

Depuis une quinzaine de jours, la malade se plaint de douleurs abdominales diffuses, avec diarrhée et urines foncées; augmentation progressive du volume de l'abdomen.

- A l'examen

- ascite de moyenne abondance : il n'est pas pratiquée de ponction évacuatrice.
- un ictère conjonctival franc, avec urines foncées et diminuées de volume.
- un oedème important des membres inférieurs.

- Examens complémentaires

1°) le bilan hépatique est perturbé :

- Protides : 61 g °/oo
- Sérine : 26 g °/oo Rapport : 0,76
- Globuline : 35 g °/oo
- Cholestérol estérifié : 0,90 g °/oo R:0,55
- " total : 1,60 g °/oo
- Test de Gros : 1,80 cc
- Test de Hanger : ++
- Thymol-test : 2 unités Vernes

La cholémie est très augmentée :

- bilirubine directe : 88 mg °/oo
- " totale : 141 mg °/oo

2°) autres examens :

- Formule sanguine : 3.400.000 hématies
19.400 globules blancs dont 87% de polunucléaires.

- azotémie: 0,25 g°/oo
- la vitesse de sédimentation est légèrement augmentée :
  18 mm à la 1ère heure
  46 mm à la 2ième -
  107 mm en 24 heures
- concentration chlorures urinaires : 1,17g°/ débit semblable : 1,17 g/24h

-Traitement et évolution

Delta-cortisone 5 mmg : 8 comprimés + 8 comprimés de chlorure de potassium : posologie dégressive. (Cf.courbe)

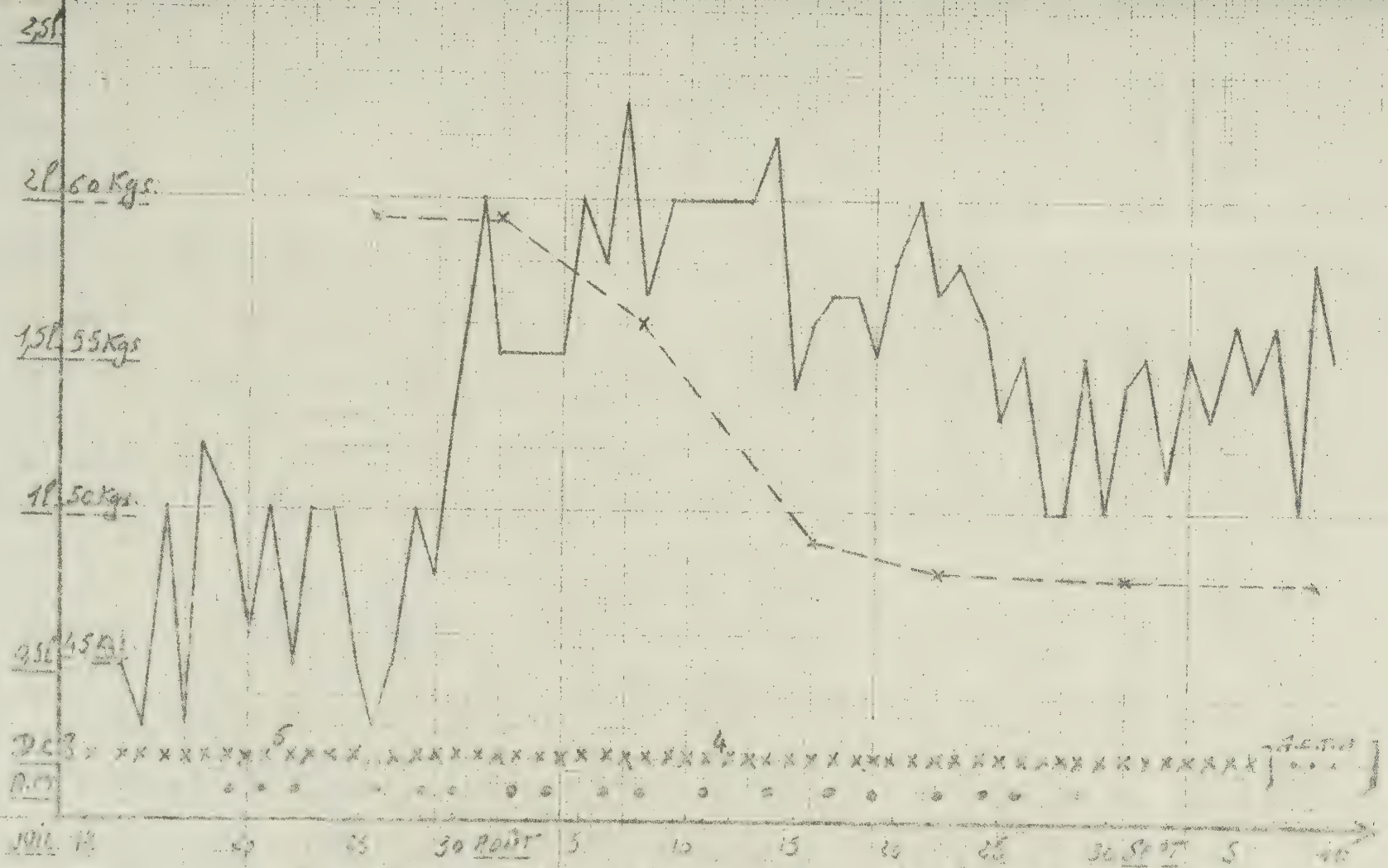
- néomycine : 6 comprimés + ultralevure (3 ampoules)
- extrait hépatique : 2 cc
- vitamine BI : 500 mg per os

Du 13 juillet au 19 juillet : l'état général de la malade ne s'améliore pas, l'ascite reste stationnaire, l'oligurie persiste, l'ictère ne rétrocède nullement, une température oscillante et irrégulière (37° le matin, 37,8 et 37,9 le soir) traduit une petite note infectieuse que l'on n'arrive pas à mettre en évidence.

L'extrait hépatique est administré alors par voie intraveineuse (2 ampoules le matin, 1 ampoule le soir), et l'on décide le traitement par l'ALPHACHYMOTRYPSINE en injection intrapéritonéale (1 ampoule tous les deux ou trois jours : au total 18 injections) pendant huit jours, la courbe de diurèse n'augmente pas.

L'examen du liquide d'ascite du 25 juillet montre :

-albumine : 11 g°/oo
- rivalta : +
- éléments : leucocytes + cellules épithéliales: 24
- globules rouges : 28
- culture négative.



D.C.: Décembre. A.C.: Alpinachymotypaire.

OBS: 4: Mme M... Marie

Le 30 juillet enfin, après 5 injections d'ALPHACHYMOTRYPSINE, la diurèse augmente brutalement et se stabilie aux environs de 2 litres jusqu'au 22 Août.

Parallèlement l'ascite diminue, jusqu'à s'assécher presque complètement.

Le poids de même, après la chute rapide, (coïncidant avec la reprises de la diurèse) reste ensuite stationnaire.

Trois injections d'ALPHACHYMOTRYPSINE sont encore pratiquées mais le médicament semble avoir épuisé son action, car la diurèse diminue, mais l'ascite est alors complètement asséchée.

Une légère ascension thermique, persistant pendant 7 jours du 29 Août au 6 septembre (une formule montre alors 4.660.000 hématies et 19.500 leucocytes) sans qu'il ne soit retrouvé de foyer infectieux, régresse vite sous pénicilline (1.000.000 pendant 4 jours) et le traitement par la Deltacortisone étant arrêté le 7 Septembre, la malade peut quitter le service le 10 Septembre 1960.

- Oedème et ictère ont disparu

- l'ascite est complètement asséchée

- l'état général est bon

- le bilan hépatique enfin est amélioré :
  - protides : 69 g °/oo - [illegible] : 1,
  - sérine : 36 g °/oo Rapport : I,09
  - globuline : 33 g °/oo
  - cholestérol estérifié : I,62 g°/oo R:0,62
  - " total : 2,60 g °/oo
  - test de Gros : 2,5 cc
  - test de Hanger : -
  - thymol-test : 2 unités Vernes.

- Test de Gros : 1,60 cc
- Test de Hanger : +++
- Thymol-test : 15 unités Vernes.

Le taux de prothrombine est à 43 %
La cholémie est augmentée :
- bilirubine directe : 29 mg °/oo
- " totale : 69 mg °/oo

2°) autres examens :

- Formule sanguine : 4.100.000 hématies
  11.000 leucocytes,
  dont 76 % de polynucléaires.
- Azotémie : 0,30 g °/oo

- Ionogramme sanguin :
  Cl : 3,55 g °/oo, soit 100 milliéquivalents
  Na : 3,05 g °/oo, " 133,7 "
  K : 0,126 g °/oo, " 3,25 "
- concentration chlorures urinaires :
  1,90 g °/oo, soit 3,25 g/24 h

- <u>Traitement et évolution</u>

- Delta-Cortisone 5 mg : 10 comprimés + chlorure de Potassium : 10 comprimés.
- Sérum glucosé : 1 l
- Novurit : 1 cc
- Pénicilline : 2 millions
- extrait de foie lyophilisé intramusculaire : 1 flacon
- Néomycine : 6 comprimés
- vitamine B1 : 100 mg per os
- vitamine K1 intramusculaire.

La température cède rapidement, la diurèse est abondante, supérieure à deux litres : on arrête le novurit le 2 Juillet; la pénicilline et le sérum glucosé le 6, tandis que l'on diminue la delta-cortisone à 8 comprimés.

Un nouveau dosage du potassium sanguin est alors pratiqué:
- 196 mg/litre, soit 5,05 milliéquivalents

La diurèse se maintient alors supérieure à 2 l, sans diurétique; l'ascite et les oedèmes diminuent, le poids reste

stationnaire. Mais l'amélioration est passagère; brusquement l'ascite augmente de volume, et on institue alors le traitement par l'ALPHACHYMOTRYPSINE intrapéritonéale, à raison d'une injection (1 ampoule) tous les deux jours.

Une subite aggravation de l'état général, avec ascension thermique à 40° (hémoculture négative), une accentuation de la diarrhée (pas de salmonella, ni shigella dans les selles) font rapidement arrêter le traitement : la diurèse s'effondre (azotémie à 0,55 g °/oo).

La dernière analyse du liquide d'ascite montre une formule très inflammatoire, sans qu'il ne soit retrouvé de germe :

- albumine : 14 g °/oo
- rivalta : +
- éléments : 7.100 leucocytes+cellules épithéliales
  500 hématies
- culot : 75 % de polynucléaires altérés
  15 % de lymphocytes
  10 % de cellules épithéliales,

et le malade meurt le 30 juillet dans un tableau d'infection aïgue.

OBS. 6 : Mme L..... Lucette - 29 ans

- Est adressée dans le service le 8 septembre pour : "ascite cirrhotique grave"

- Histoire de la maladie

Le début des troubles remonte à neuf mois environ : anorexie, amaigrissement important, insomnie, épistaxis.

Traitée en ville, la malade ne suit pas les conseils d'abstinence, et apparaissent des hémorragies gingivales, un ictère, une ascite, qui devient rapidement abondante.

Refusant l'hospitalisation, la malade est ponctionnée plusieurs fois en ville et traitée par la Delta-Cortisone (posologie imprécisée); devant l'aggravation, la malade admet enfin l'hospitalisation.

A l'examen

- très mauvais état général
- ictère franc
- hémorragies gingivales et nasales persistent
- diarrhée rebelle
- ascite de grande abondance, avec déplissement de l'ombilic, circulation collatérale importante : une ponction évacuatrice de 2,5 l est pratiquée à l'entrée, suivie d'une seconde de 4,5 l deux jours après.

- Examens complémentaires :

1°) le bilan hépatique est très perturbé :

- Protides : 82,5 g °/oo
- Sérine : 21,60 g °/oo
- Globuline : 60,90 g °/oo Rapport : 0,35 inversé
- Cholestérol estérifié : 1,40 g °/oo R : 0,53
- " total : 2,50 g °/oo
- test de Gros : I,I0 cc
- Thymol-test : I0 unités Vernes

Le taux de prothrombine est à 36 %

La cholémie est augmentée :

- bilirubine directe : 33 mmg °/oo
- " totale : 98 mmg °/oo

2°) L'examen du liquide d'ascite :

- albumine : 10 g °/oo
- rivalta : -
- éléments : 26 leucocytes + cellules épithéliales
  28 globules rouges
- culot : prédominance de lymphocytes

3°) autres examens :

- Formule sanguine :
  - anémie importante à 2.880.000 hématies
  - leucocytose : 26.000 dont 90 % de polynucléaires.
  - ionogramme sanguin :

    Cl : 3,40 g °/oo soit 96 milliéquivalents
    Na : 2,98 g °/oo soit 129,5 "
    K : 0.155 g °/oo " 3,92 "

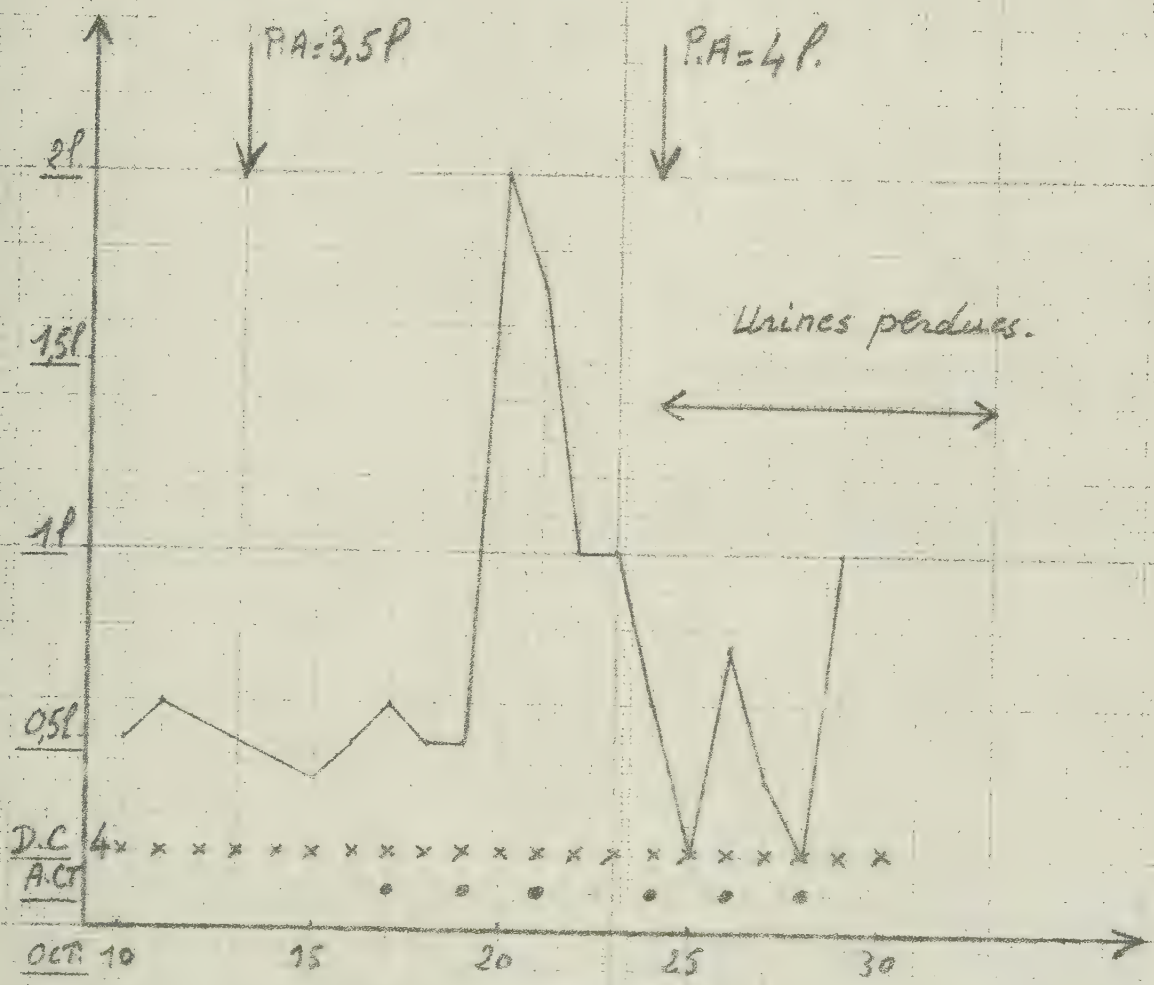
- Traitement et évolution

- Delta-Cortisone : 5 mmg (8 comprimés) + 8 comprimés de chlorure de potassium
- Vitamine B I : 250 mmg par voie orale
- Extrait hépatique : 2 cc
- Vitamine K I : I ampoule
- Néomycine : 6 comprimés
- Trophysan : I l + coramine.

On ne constate aucune amélioration; il est impossible de recueillir les urines; l'ascite récidive.

La survenue d'une hématémèse de moyenne abondance, suivie de mélena, fait arrêter le traitement, remplacé alors par des perfusions de sérum glucosé + coramine, et hémostatiques.

Les formules sanguines répétées montrent cependant une rapide réparation de l'anémie : en effet la formule qui était tombée à 1.040.000 hématies le 19 septembre est à 3.440.000 le 26 septembre, mais avec 32.000 leucocytes. Cependant l'ascite nécessite une nouvelle ponction le 22 septembre de 4,5 l.



{D.C : Deltacortisone.
A.CT = Alphachymotrypsine.

OBS n° 6 : Mme L... Lucette.

Le traitement par Delta-Cortisone 5 mmg : 8 comprimés par jour, est repris avec le chlorure de potassium, la Néomycine (6 comprimés) et l'ultralevure le 24 septembre, auquel on ajoute bientôt Terramycine (2 gr) et vitamine K I.

Si la température reste aux environs de la normale, les numérations-formules successivement pratiquées continuent à montrer une leucocytose importante avec 25.000 globules blancs environ, dont 80 à 90 % de polynucléaires.

Cependant l'état général de la malade ne s'améliore pas : une nouvelle ponction d'ascite est pratiquée le 13 Octobre, ramenant 3,5 l de liquide.

Le traitement par l'ALPHACHYMOTRYPSINE intrapéritonéale est alors institué le 17 Octobre, à raison d'une injection (1 ampoule) tous les 2 jours.

La diurèse très basse, présente une flèche à 2 l à la deuxième injection mais retombe au-dessous de I l trois jours après : cette chute semble imputable à l'état de la malade :

En effet, une ascension thermique à 39 ° a lieu le 17 octobre, et la température persistera entre 38° et 40° jusqu'au 24 octobre sans que l'on ne retrouve d'étiologie précise.

Une nouvelle ponction de 4 l est pratiquée le 24, l'état général s'aggrave; la température remonte à 40° le 30, et la malade meurt le 4 novembre dans un tableau grave d'hémorragie et d'infection.

OBS. 7 : M. C..... Georges - 44 ans

- Entre dans le service le 13 février 1961 pour :
"cirrhose éthylique en poussée ictéro-ascitique"
aveux d'intempérance

- Histoire de la maladie

Le début des troubles remonte à juin 1960 : traité d'abord en ville jusqu'en septembre 1960, le malade ne suit plus aucun traitement jusqu'à ce jour.

Depuis 15 jours environ, augmentation brutale du volume de l'abdomen, et apparition d'un ictère qui amènent le malade à consulter son médecin, qui le fait hospitaliser aussitôt.

- A l'examen :

- très mauvais état général, avec température à 38°6 et diarrhée rebelle.
- ictère conjonctival franc
- troubles trophiques importants
- oedème important des membres inférieurs
- ascite de grande abondance, gênant le malade pour respirer, avec déplissement de l'ombilic et circulation collatérale importante : nécessité d'une ponction évacuatrice de 4,5 l

- Examens complémentaires

1°) le bilan hépatique est très perturbé :

- Protides : 60,5 g °/oo
- Sérine : 26,9 g °/oo
- Globuline : 54 g °/oo Rapport : 0,49
- Cholestérol estérifié : 0,34 g °/oo
- " total : 0,86 g °/oo R:0,39
- Test de Gros : 0,50 cc
- " de Hanger : +++
- Thymol-test : 6 unités Vernes

la cholémie est augmentée
- bilirubine directe : 42 mg °/oo
- " totale : 79 mmg °/oo

2°) l'examen du liquide d'ascite :

- Albumine : 7 g °/oo
- Rivalta : -
- Eléments : 400 globules rouges par mm3
  150 " blancs+ cellules épithéliales par mm3

3°) autres examens :

- Formule sanguine : 3.830.000 hématies
  7.200 leucocytes
  dont 85 % de polynucléaires.
- Azotémie : 0,30 g °/oo
- Glycémie : 1,25 g °/oo
- la vitesse de sédimentation est augmentée :
  - 71 mm à la première heure
  - 100 mm " deuxième "
  - 123 mm en 24 heures
- ionogramme sanguin
  - Cl : 3,70 g °/oo, soit 104 milliéquivalents
  - Na : 3,54 g °/oo, soit 153 "
  - K : 0,163 g °/oo, soit 4,18 "
- enfin un dosage des Transaminases :
  S.G.O.T. = 27 gammas
  S.G.P.T. = 30 gammas
  sensiblement normal

- Traitement et évolution

- Delta-Cortisone 5 mmg : 10 comprimés + 10 comprimés de chlorure de potassium
- Sultirène : 2 comprimés
- vitamine B1 : 250 mmg injectable
- extrait hépatique lyophilisé : 2 flacons, intramusculaire
- Terramycine : 1,50 g
- ultra-levure : 3 ampoules

En outre, le traitement par l'ALPHACHYMOTRYPSINE est institué dès l'entrée : une injection intrapéritonéale (1 ampoule) tous les 2 ou 3 jours .

La température dès le lendemain de l'admission retombe à 37°; la courbe de diurèse, après une chute brutale, remonte progressivement dès le 15 février (à la 2ème injection)et atteint 2 l le 18; néanmoins, l'ascite se reproduit rapidement.

Le 22 Février, le malade voit sa température monter à 39°, l'état général s'aggrave; devant l'abondance de l'ascite, une ponction évacuatrice est pratiquée, ramenant 3 l de liquide; les oedèmes persistent; la diurèse tombe à 1 litre.

L'examen du liquide d'ascite :

- albumine : 0,40 g °/oo
- rivalta : -
- éléments : 600 globules rouges/mm3
  3.300 éléments/mm3
- culot : polynucléaires neutrophiles:81 %
- lymphocytes : 2 %
- cellules épithéliales : 17 %
- culture : négative.

On adjoint au traitement :

- pénicilline : 2 millions
- streptomycine : 1 g

Le 24 février, la température est revenue à la normale; la diurèse remonte et dépasse 2,250l; néanmoins pas d'amélioration clinique :

Le 26, nouvelle ponction de 3,200 l. La formule sanguine montre alors :

- 3.610.000 globules rouges
  6.000 leucocytes, dont 91 % de polynucléaires.

L'urée sanguine est à 0,42 g °/oo

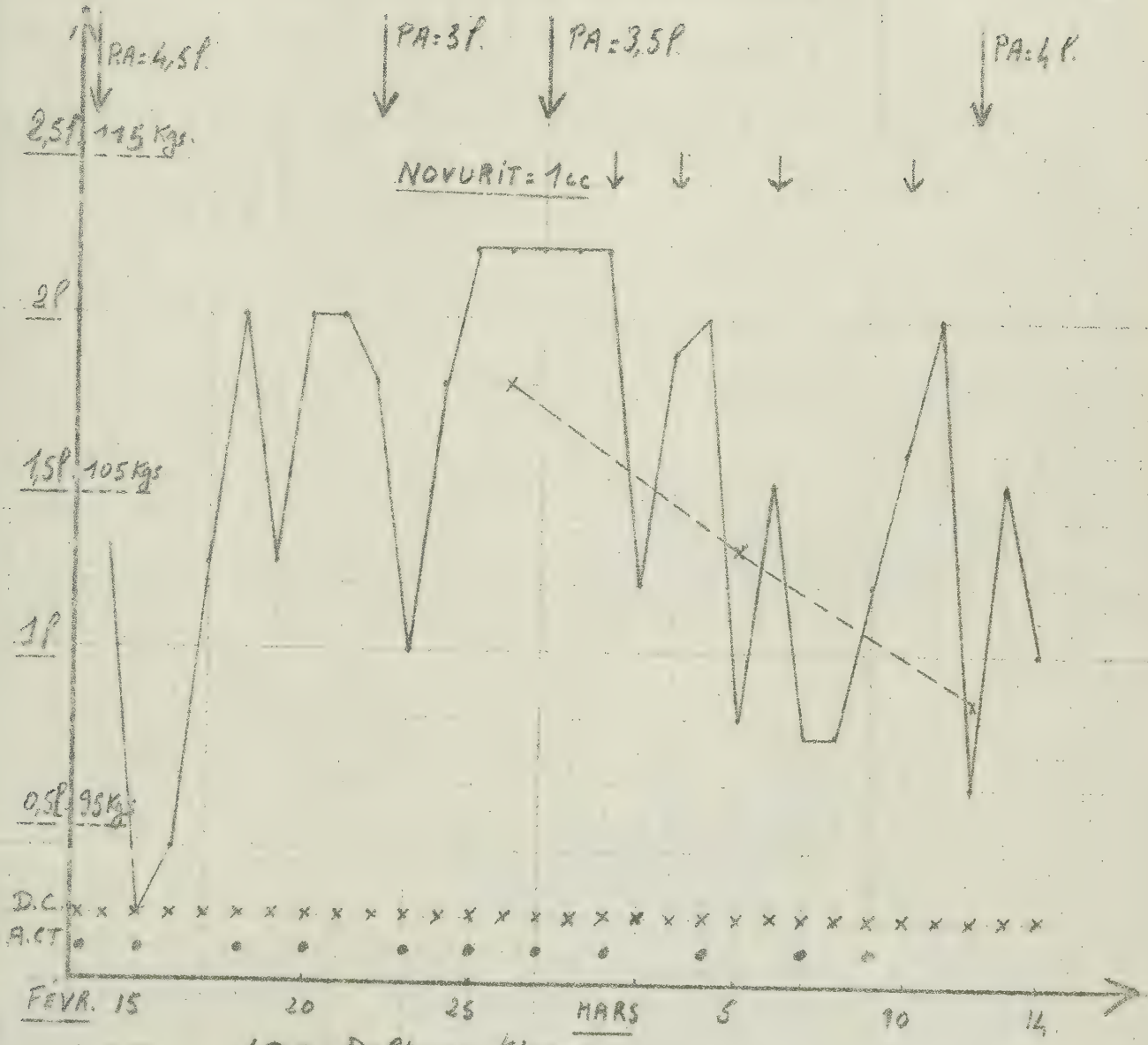
Cholémie :

- bilirubine directe : 59 mmg °/oo
- " totale : 98 mmg °/oo

Le 27 février, on adjoint au traitement : 1 cc de Novurit mais la diurèse, qui était au-dessus de 2 l, reste stationnair

Le 28, nouvelle ascension thermique à 38,4°, et à 39° le 1er mars.

Malgré 1 cc de Novurit, le même jour, la diurèse diminue à nouveau, et une nouvelle ponction d'ascite ramène 5 l de liquide.



{D.C : Deltacortisone
{A.CT = Alphachymotrypsine.

OBS n° 7 : Mlle C... Georges.

La température cède à nouveau le 3 mars, la diurèse remonte. Une nouvelle formule montre :

- 3.700.000 globules rouges
- 12.600 " blancs, dont 94 % de polynucléaires

L'urée sanguine est à 0,25 g °/oo

Le 5 mars, nouveau clocher thermique à 39,2° (hémoculture négative), nouvelle chute de diurèse, nouvelle ponction d'ascite de 3,5 l.

L'ionogramme sanguin pratiqué alors montre :

Cl : 3,58 g °/oo, soit 101 milliéquivalents
Na : 3,070 g °/oo, " 133 "
K : 0,193 g °/oo, soit 4,95 "

La température redescend le 6, on pratique une nouvelle injection de Novurit 1 cc : la diurèse remonte légèrement.

La péni-strepto est alors arrêtée, et remplacée par Tifomycine : 1,50 g : la courbe de température reste régulière jusqu'au 11, la diurèse à ce moment remonte régulièrement; une dernière injection de Novurit est pratiquée le 10, en même temps que l'on arrête l'ALPHACHYMOTRYPSINE; une nouvelle ponction évacuatrice ramène 4,250 l.

La formule :

- albumine : 8,40 g °/oo
- rivalta : +
- éléments : 2.700 globules rouges/mm3
  72 " blancs + cellules épithéliales/mm3
- culot : polynucléaires : 15 %
  lymphocytes : 22 %
  cellules épithéliales : 63 %

Le 11 mars, nouveau clocher thermique à 40° cette fois : hémoculture négative, le culot urinaire est normal; on rétablit :

- pénicilline : 2 millions
- streptomycine : 1 g

, en continuant le Chloramphénicol

La diurèse s'effondre à nouveau; l'état général est très mauvais et le malade meurt dans un tableau d'infection aigüe le 14 mars : la dernière ponction d'ascite pratiquée permettra à l'examen de mettre en évidence le colibacille.

OBS. 8 : M.B..... Eugène - 71 ans

- Malade adressé dans le service le 3 Décembre 1960 pour :
  "cirrhose de Laënnec en décompensation"

-Histoire de la maladie

Depuis trois à quatre ans, fait des poussées d'ascite vite régressives, très espacées (1 à 2 par an), qui n'entrainent jamais l'indication d'une ponction, parallèlement nombreuses crises de diarrhée profuse.

Depuis un mois environ, baisse de l'état général, augmentation progressive et importante du volume de l'abdomen, qui gêne le malade.

-Examen à l'entrée

- très mauvais état général avec déshydratation importante, la température est à 37,2
- Ascite de grande abondance avec cirulation collatérale importante et déplissement de l'ombilic
- pâleur importante des téguments, subictère conjonctival

Une formule sanguine pratiquée d'urgence, montre une anémie considérable à 1.560.00 globules rouges, avec 8.800 leucocytes : une transfusion de 500 cc est pratiquée.

En outre, le traitement institué :

- Pénicilline 2 millions
- Solucamphre injectable
- Vitamine C : 1g
- - BI : 100 mmg par os
- Extrait de foie lyophylisé : 1 flacon intramusculaire.

Le 4 décembre, une ponction d'ascite pratiquée ramène 5 l de liquide.

Une nouvelle transfusion de 500 cc est pratiquée le 5 décembre; le malade fait alors une ascension thermique à 39°2.

- Examens complémentaires :

Ils montrent alors :

1°) des épreuves de floculation peu perturbées :

- test de Gros : 2 cc
- test de Hanger : +
- thymol-test : 2 unités Vernes

le taux de prothrombine est à 100 %

2°) L'examen du liquide d'ascite :

- Albumine : 19 g °/oo
- Rivaltá : +
- Eléments : 100 globules rouges par mm3
  90 leucocytes+cellules épithéliales par mm3
- Culot : prédominance de lymphocytes et moyens mononucleaires.
  quelques polynucléaires et cellules épithéliales.
- culture négative.

3°) autres examens :

- formule sanguine : 1.610.000 globules rouges
  5.400 leucocytes.
- azotémie : 1 g °/oo
- la vitesse de sédimentation est très augmentée :
  - 100 mm à la 1ère heure
  - 122 mm " 2ème "
  - 143 mm en 24 heures.
- ionogramme sanguin
  - Cl : 3,75 g °/oo, soit 105 milliéquivalents
  - Na : 3,05 g °/oo, soit 132 milliéquivalents
  - K : 0,187 g °/oo soit 4,80 milliéquivalents.

- cholémie :
  bilirubine directe : 16 mm °/oo
  " totale : 49 mm °/oo

- enfin le culot urinaire est normal

-Evolution

On craint l'imminence d'un coma hépatique : des perfusions de 2.5oo cc de sérum glucosé sont instituées avec Néomycine (8 comprimés) et vitamine KI intraveineux.

Le 6, la température redescend à 37,2 et se maintiendra ensuite à la normale ; les transfusions de sang (5oocc) tous les 2 jours sont continuées.

Une formule sanguine du 8 décembre montre 2.110.000 globules rouges.

Cependant la diurèse reste très basse.

Les examens pratiqués montrent cependant une nette amélioration :

- l'urée est redescendue à 0,40 g °/oo

- la réserve alcaline est alors à 63 volumes de CO2

- la concentration urée urinaire : 20 g °/oo avec débit de 15 g °/oo

Le 8 décembre cependant la diurèse présente une flèche à 1,9oo l et le lendemain à 2,5 l, mais elle rechute ensuite.

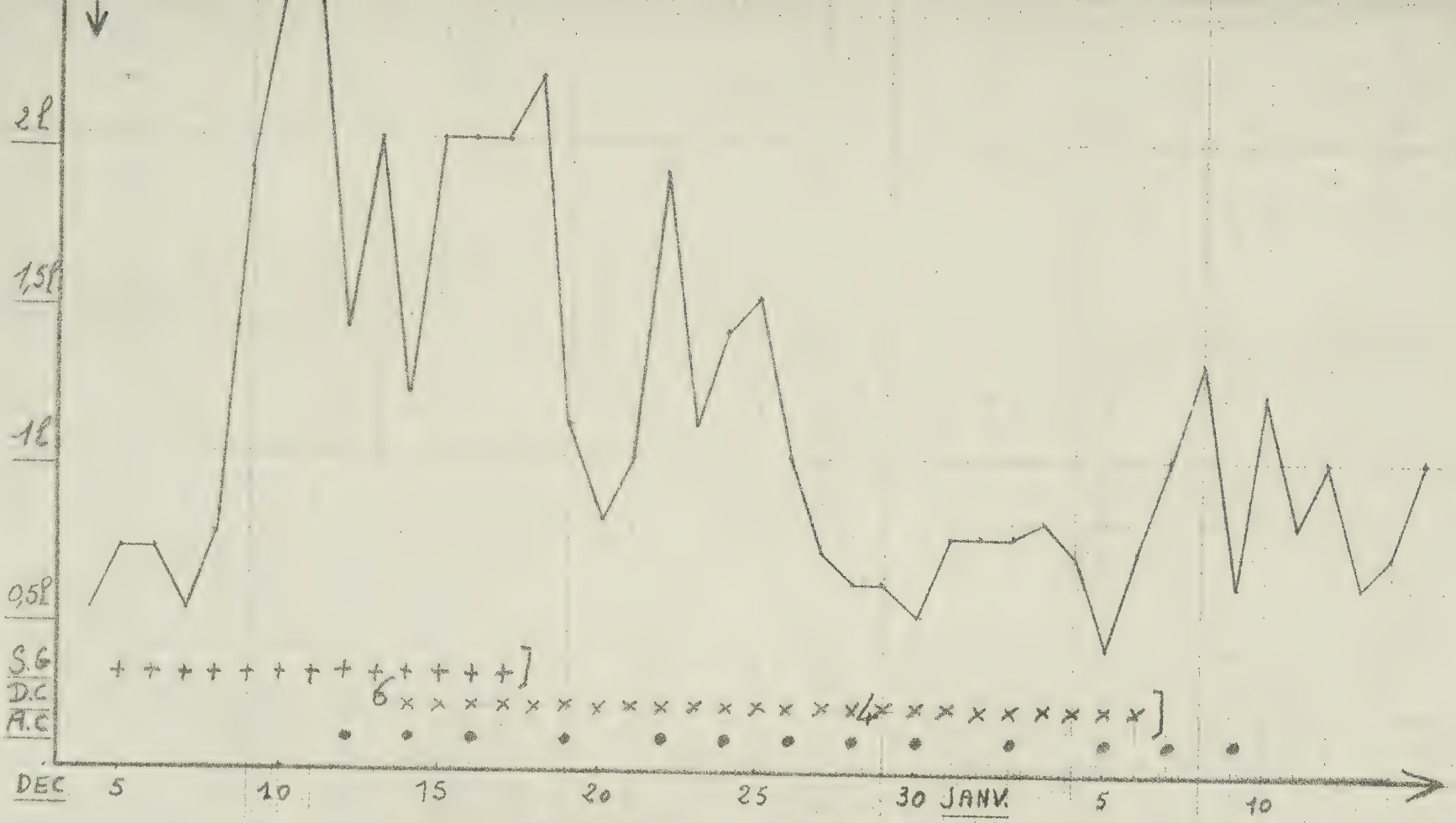
Le 12 une nouvelle formule sanguine montre :

- 2.710.000 globules rouges

- 9.000 leucocytes

avec un taux de prothrombine à 53 %
Une radio eosophagienne est alors pratiquée : pas de varice.

On institue alors le traitement par l'ALPHACHYMOTRYPSINE intrapéritonéale : 1 ampoule tous les deux ou trois jours (13 injections au total) et la Delta-cortisone 5 mg à raison de 6 comprimés par jour.



{S.G: Sérum glucosé (2,500l). D.C: Deltacortisone.
A.C: Alphachymotrypsine.

OBS n° 8 : Mme B... Eugène.

Une nouvelle formule du liquide d'ascite montre :
- albumine : 26 g °/oo
- rivalta : +
- éléments : 64 leucocytes+cellules épithéliales par mm3
  220 globules rouges par mm3
- culot : prédominance de lymphocytes, quelques cellules épithéliales normales
- culture négative.

A la 2ème injection d'ALPHACHYMOTRYPSINE, la diurèse qui était tombée à 1,200 l remonte à 2 l où elle se maintiendra 3 jours.

Le 17 décembre, on arrête le sérum glucosé et la pénicilline.

Le 18 décembre la diurèse est à 2,300 l, mais chute brutalement le 19.

On pratique une dernière transfusion de sang (500 cc) le 20 décembre, la formule sanguine montre alors :
- 3.240.000 globules rouges
  4.500 " blancs

L'azotémie est à 0,20 g/l.

La réaction de Meyer dans les sels s'avère négative.

Le liquide d'ascite montre un taux de protides à 32 g °/oo

La diurèse reste basse jusqu'au 22, mais remonte ensuite aux environs de 1,5 l; à partir du 25 décembre, chute importante qui se maintiendra jusqu'au 5 janvier : l'ALPHACHYMOTRYPSINE semble avoir épuisé son action.

Cependant l'état général du malade est amélioré et si l'ascite n'est pas asséchée, elle ne se reproduit pas; on arrête la Delta-cortisone le 6 janvier.

L'étude de la concentration des chlorures urinaires montre alors 5,73 g °/oo de Cl Na, soit 3,44 g/24 heures.

- Protides du liquide d'ascite : 45 g °/oo.

Si la courbe de diurèse remonte temporairement, une nouvelle chute se dessine les jours suivants.

Le malade est alors mis en observation jusqu'au 15 janvier, mais l'ascite restant stationnaire et devant un bilan hépatique encore très perturbé :

- Protides : 88,5 g °/oo
- Sérine : 46 g °/oo — Rapport : 1,08
- Globuline : 42,5 g °/oo
- Cholestérol estérifié : 0,65 g °/oo — R:0,50
- " total : 1,28 g °/oo
- Test de Gros : 2 cc
- " Hanger : ++
- Thymol-test : 18 unités Vernes.

Le taux de prothrombine est à 72 %

on remet le malade à la Delta-cortisone 10 comprimés : la diurèse reste aux environs de 1 l et l'on permet la sortie du malade le 22 janvier 1961 en lui prescrivant un traitement symptomatique.

OBS. 9 : M. L..... Louis - 71 ans

- Est admis dans le service le 5 décembre 1960 pour : "Poussée ictéro-ascitique" chez un cirrhotique connu.

présente en outre un tremblement parkinsonien depuis de nombreuses années.

- Histoire de la maladie

Les premiers symptômes semblent dater de plusieurs années :

- vomissements
- diarrhée.

Le malade est suivi en ville; il fait un malaise avec perte de connaissance dans la nuit du 3 décembre, ce qui entraîne son hospitalisation.

- A l'examen

- mauvais état général avec diarrhée profuse.
- pouls rapide à 98 régulier, sans signe périphérique d'insuffisance cardiaque.
- ascite de petite abondance, sans déplissement de l'ombilic, ni circulation collatérale.
- il n'y a pas d'oedème, mais oligurie.
- en outre, tremblement parkinsonien important.

- Examens complémentaires

1°) le bilan hépatique est perturbé :

- Protides : 70,25 g °/oo
- Sérine : 25,30 g °/oo Rapport 0,56
- Globuline : 44,95 g °/oo
- Cholestérol estérifié : 0,55 g °/oo R: 0,57
- " total : 0,95 g °/oo
- Test de Gros : 1 cc
- Test de Hanger : ++
- Thymol test : 2 unités Vernes.

Le taux de prothrombine est à 33 %

La cholémie est très augmentée :

- Bilirubine directe : 49 mg °/oo
- " totale : 111 mg °/oo

2°) autres examens :

- Formule sanguine : 4.150.000 globules rouges
  5.000 leucocytes
- Azotémie : 0,45 g °/oo
- Glycémie : 1 g °/oo
- la vitesse de sédimentation est très augmentée
  - 50 mm à la 1ère heure
  - 80 mm " 2ème "
  - 110 mm en 24 heures.
- Ionogramme sanguin
  - Cl : 3,70 g °/oo soit 104 milliéquivalents
  - Na : 3,07 g °/oo soit 133,7 "
  - K : 0,198 g °/oo " 4,8 "

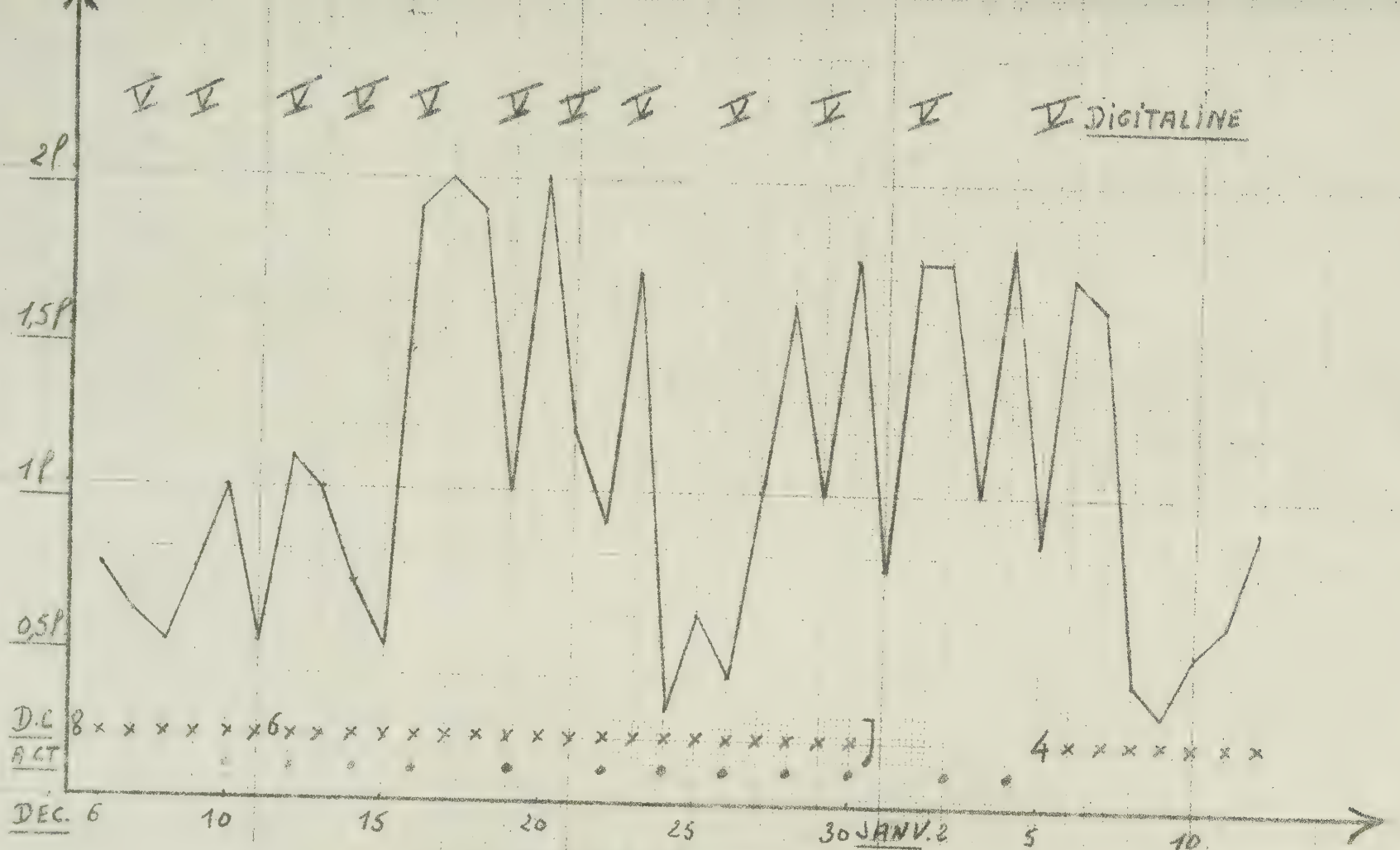
- Traitement et évolution

- Delta-Cortisone 5 mg : 8 comprimés + 8 comprimés de chlorure de potassium.
- Extrait de foie lyophilisé : 3 ampoules.
- Néomycine : 6 comprimés
- Vitamine K1 : 1 ampoule
- Digitaline : 5 gouttes tous les 2 ou 3 jours (Cf. courbe)
- Artane : 1 comprimé, mais à posologie croissante.

La courbe de diurèse est très basse au début : le traitement par l'ALPHACHYMOTRYPSINE est institué le 10 décembre, à raison d'une injection intrapéritonéale (1 ampoule), tous les 2 ou 3 jours (12 injections au total) tandis que la Delta-Cortisone est ramené à 6 comprimés par jour : il faut attendre le 5ème jour pour voir la courbe de diurèse remonter jusqu'à 2 l.

L'ascite demeurée stationnaire au début, rétrocède; la ponction exploratrice pratiquée le 13 décembre permet l'examen cytobactériologique :

- Protides : 9 g °/oo
- Rivalta : -
- Eléments : 85 globules blancs + cellules épithéliales/mm3
  130 globules rouges/mm3
- Culot : prédominance de lymphocytes
  rares cellules endothéliales normales
- Culture : négative.



{D.C : Deltacortisone.
{A.CT : Alphachymotrypsine.

OBS n° 9 : Mme L... Louis.

Un nouvel ionogramme sanguin montre :

Cl : 3,70 g °/oo, soit 104 milliéquivalents
Na : 3,07 g °/oo, " 133,7 "
K : 0,186 g °/oo, " 4,8 "

L'ionogramme urinaire : volume par 24 h : 1 l

Cl : 2,48 g °/oo
Cl Na : 4,10 °/oo
Na : 1,35 g °/oo
K : 0,198g °/oo

La persistance de la diarrhée fait ajouter au traitement :

- Chloramphénicol : 1,50 g le 18 décembre
- Sérum glucosé : 1 l

La diurèse, bien que par grandes oscillations, se maintient jusqu'au 24 décembre, date où elle chute brutalement : il semble qu'il soit difficile de recueillir les urines au moment des fêtes....., car la courbe de diurèse remonte le 26.

Le Chloramphénicol est arrêté le 25 décembre, la Delta-cortisone le 30 décembre et l'Artane le 29 décembre, sans qu'il soit constatéed'amélioration du point de vue Parkinson.

Le 4 janvier, l'Artane est remplacé par le Dolipol, à raison de 4 comprimés par jour (sous surveillance de la glycémie).

Le malade est alors en bon état général, l'ascite est complètement asséchée lorsque l'on arrête l'ALPHACHYMOTRYPSINE.

Cependant la persistance d'une bilirubinémie encore augmentée :

- bilirubine directe : 33 mg °/oo
- " totale : 67 mg °/oo

fait reprendre la Delta-cortisone 5 mg : 4 comprimés par jour, le 6 janvier. La chûte de la diurèse le 7 janvier coïncide avec une infection urinaire à colis, vite réductible par la Colimycine.

Cependant l'évolution ultérieure sera mauvaise; le malade fait en effet une nouvelle poussée ictéroascitique, la diurèse est très basse alors : le dolipol est alors arrêté, n'étant pas sûrs du rôle joué par lui dans cette nouvelle poussée qui sera cette fois irréductible; et le malade meurt dans un tableau d'ictère grave et d'infection aigüe le 27 Février 1961.

OBS · 10 : M. B.....Ernest

- est adressé dans le service le 3 mai 1960 pour :
"cirrhose avec ascite"

aveux d'intempérance.

- A l'examen :

  - mauvais état général avec température à 39°, et diarrhée
  - abdomen très augmenté de volume, avec déplissement de l'ombilic, circulation veineuse collatérale importante
  - pas d'oedème des membres inférieurs
  - une première ponction de quatre litres est pratiquée à l'entrée.

- Examens complémentaires

1°) le bilan hépatique :

- protides : 69 g °/oo
- sérine : 26,5 g °/oo
- globuline : 42,5 g °/oo Rapport 0,51
- cholestérol estérifié : 1,65 g °/oo
- " total : 2,45 g °/oo R:0,67
- test de Gros : 1,90 cc
- test de Hanger : +
- thymol-test : 7 unités Vernes

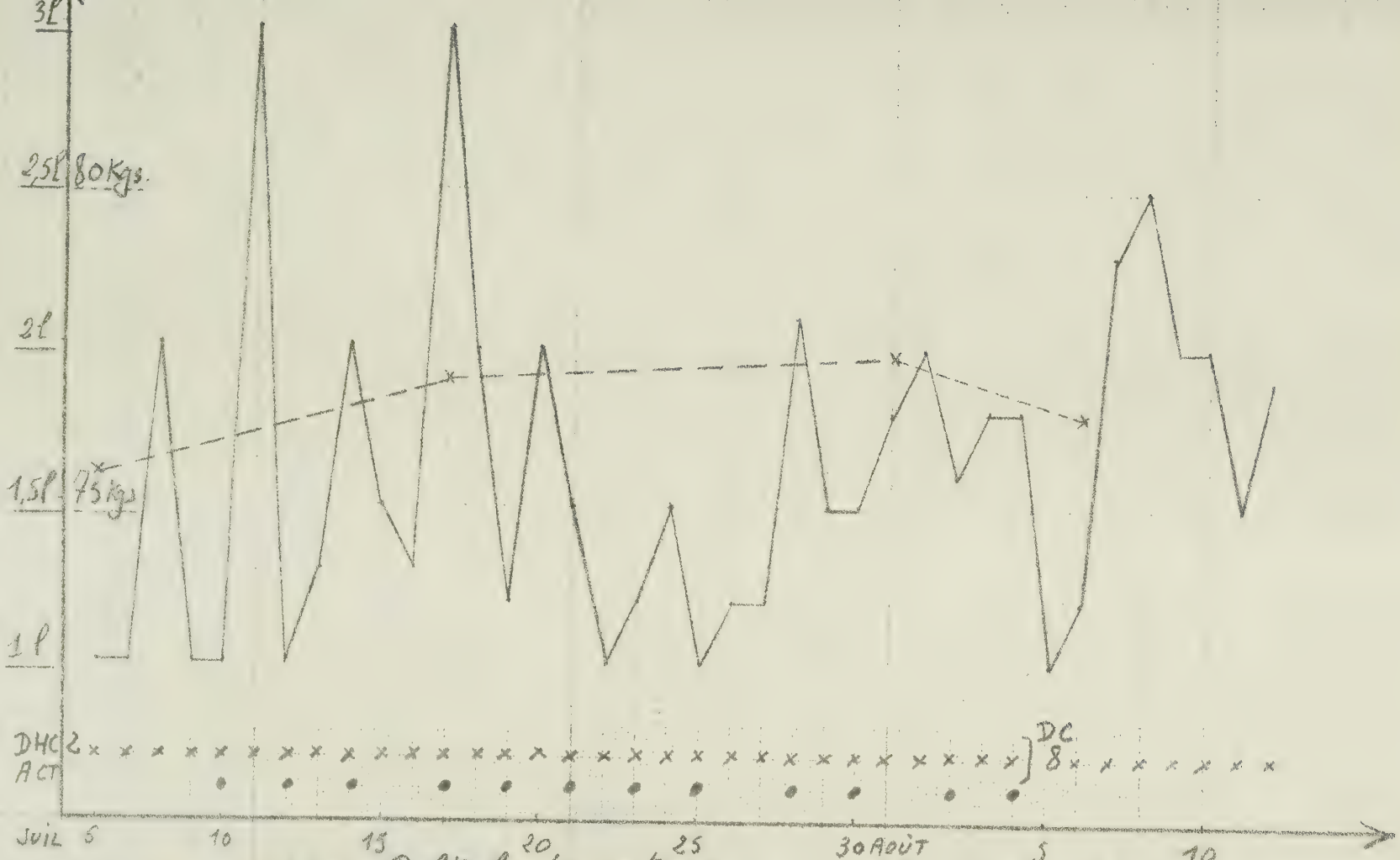
le taux de prothrombine est à 61 %.

2°) le liquide d'ascite :

- albumine : 11,60 g °/oo
- rivalta : -
- éléments :
  hématies : 6,4/mm3
  leucocytes+cellules épithéliales:16/mm3
- culot : prédominance de lymphocytes

3°) autres examens

- formule sanguine : 4.520.000 hématies
  10.200 leucocytes
  dont 81 % de polynucléaires.
- azotémie : 0,60 g °/oo



D.HC = Deltahydrocortisone D.C = Deltacortisone.

A.CT: Alphachymotrypsine.

OBS n: 10: Mr B... Ernest.

La vitesse de sédimentation :
- 8 mm à la 1ère heure
- 27 mm " 2ème "
- 76 mm en 24 heures.

- Traitement et évolution

- Pénicilline : 2 millions
- Streptomycine : 1 g
- Néomycine : 8 comprimés + ultralevure 3 ampoules
- Sérum glucosé : 1 l + gluconate de calcium
- Extrait hépatique lyophilisé : 1 flacon
- Vitamine B1 : 100 mg per os.

Jusqu'au 11 mai, la température oscillante reste aux environs de 39° :

- hémoculture négative
- culot urinaire normal, culture négative
- examen des crachats : levures ++.

La diurèse, qui au début était basse, monte alors à 2 litres et s'y maintient ensuite jusqu'au 30 mai.

Une nouvelle poussée thermique à 39°8 le 21 mai est vite réductible, coïncidant avec une ponction d'ascite ramenant 3,300 l.

Le 24 mai, le traitement est arrêté : on continue seuls la vitamine B1 : 100 mg et l'extrait hépatique, auxquels on ajoute Delta-cortisone 5 mg : 8 comprimés + 8 comprimés de chlorure de potassium.

Du 30 mai au 9 juin, la diurèse reste aux environs de 1 l; une nouvelle ponction d'ascite est pratiquée le 6 juin, ramenant 4,5 l de liquide.

Devant la répétition de l'ascite, on donne à partir du 16 juin :

- Chlorothiazide : 4 comprimés
- on remplace Delta-cortisone par médrol : 12 mg

La diurèse se maintient aux environs de 2 l en moyenne jusqu'au 4 juillet.

Si l'état général du malade s'améliore, l'ascite reste alors stationnaire mais ne nécessite plus de ponction.

Un ionogramme sanguin pratiqué le 7 juillet montre :

- Cl : 3,35 g °/oo soit 94 milliéquivalents
- Na : 2,98 g °/oo soit 129,5 "
- K : 0,137 g °/oo " 3,5 "

On décide alors le remplacement de Chlorothiazide par l'ALPHACHYMOTRYPSINE intrapéritonéale (1 ampoule tous les deux ou trois jours): 12 injections au total.

Le lendemain de la première injection, flèche spectaculaire de la diurèse qui monte à 3 l; si ensuite, la diurèse présente des oscillations importantes jusqu'au 20 juillet, elle est en moyenne assez abondante.

Un nouvel ionogramme sanguin le 19 juillet :

Cl : 3,83 g °/oo soit 108 milliéquivalents
Na : 3,35 g °/oo " 145,5 "
K : 0,173 g °/oo " 4,45 "

Concentration chlorures urinaires : 3,20 g °/oo
débit : 3,84 g/24 heures.

La diurèse après le 20 juillet semble marquer le pas jusqu'au 27, sans qu'un phénomène intercurrent ne puisse l'expliquer, et remonte alors, tandis que le poids reste stationnaire, amorce une baisse légère : l'ascite est pratiquement asséchée.

L'ALPHACHYMOTRYPSINE est alors arrêtée le 4 Août ainsi que le Médrol; la Delta-cortisone rétablie à raison de 8 comprimés par crainte d'une rechute, permet la sortie du malade le 12 août.

Mais l'évolution ultérieure sera mauvaise : bien que restant sous corticoïdes, le malade devra en effet une nouvelle poussée ictéro-ascitique entraînant une deuxième hospitalisation le 10 octobre 1960 et qui sera, cette fois, irréductible : une radio oesophagienne pratiquée alors montrera la présence d'énormes varices; et le malade succombe le 24 janvier 1961 dans un tableau hémorragique grave.

OBS. 11 : Mme B..... Jeanne - 67 ans

- Entre dans le service le 5 avril 1961 pour :
"Ascite d'origine éthylique"

- Histoire de la maladie

- Le début des troubles remonte à un an environ :

- anoxerie
- pituites matinales
- amaigrissement progressif et considérable (15 kgs environ)

- Il y a un mois environ :

- augmentation de volume de l'abdomen
- avec apparition d'un important oedème des membres inférieurs.
- pas d'hémorragie, pas d'ictère
- épisode diarrhéique durant 15 jours environ.

- A l'examen :

- pâleur assez importante, avec pigmentation du visage
- température à 38°2
- diarrhée rebelle
- ascite de moyenne abondance, avec circulation collatérale sus-et-sous-ombilicale, avec oedème important des membres inférieurs.
- Foie légèrement hypertrophié, régulier.

Une ponction évacuatrice est pratiquée dès l'entrée qui ramène 3 litres de liquide.

- Examens complémentaires

1°) Bilan hépatique :

- Protides : 67,5 g °/oo
- Sérine : 44 g °/oo
- Globuline : 23,5 g °/oo

Rapport : 1,08

-Cholestérol estérifié : 0,62 g °/oo R:0,42
- " total : 1,44 g °/oo
- Test de Grcs : 1 cc
- Test de Hanger : ++
- Thymol-test : 13 unités Vernes

Le taux de prothrombine est à 28 %.

2°) l'examen du liquide d'ascite :

- Protides : 18 g °/oo
- Sérine : 7,5 °/oo
- Globuline : 10,5 g °/oo
- Rivalta : +
- Eléments : 70 hématies/mm3
  360 globules blancs+cellules endothéliales/mm3
- Culot : prédominance nette des lymphocytes.
- Culture négative.

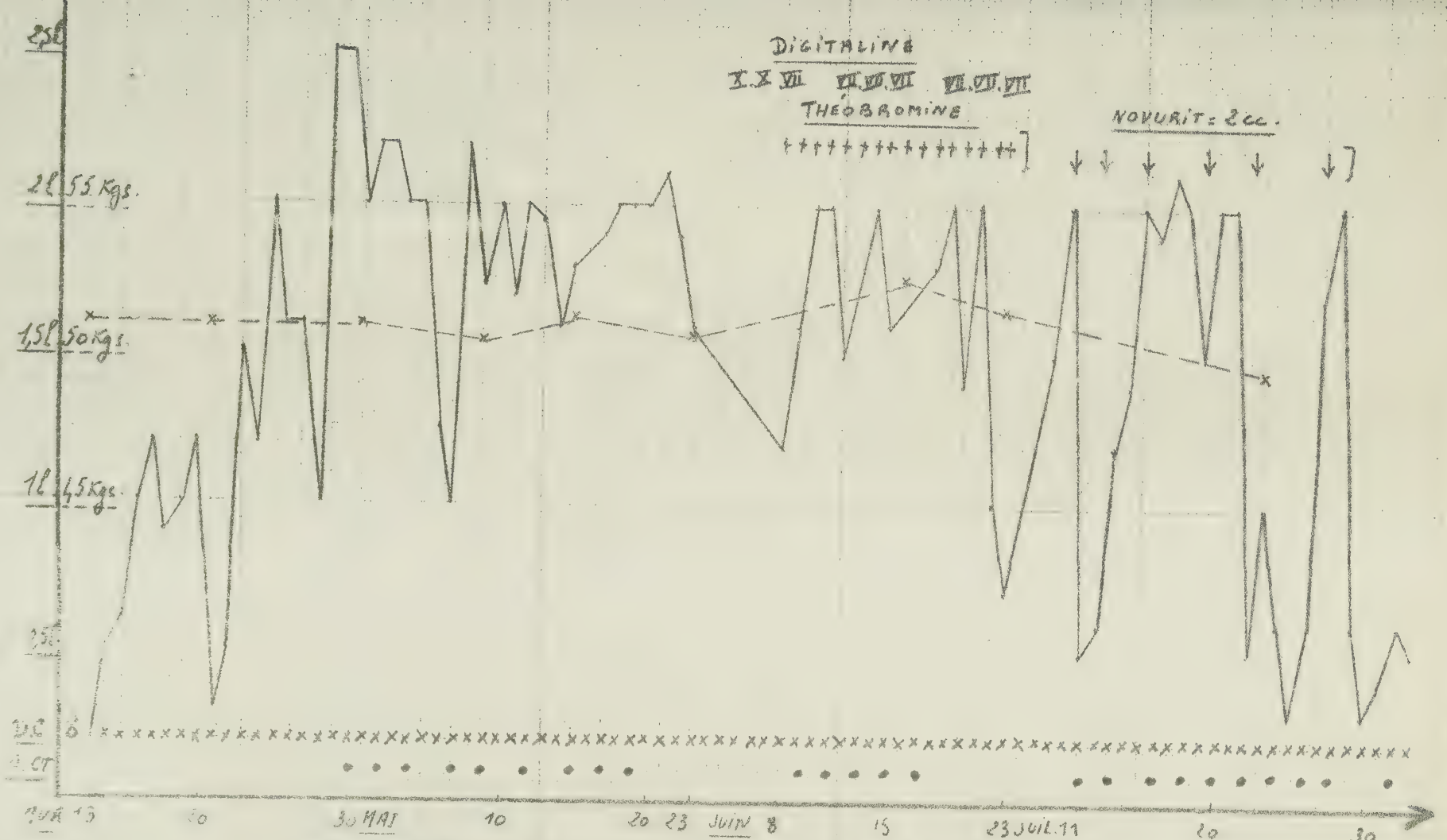
3°) Autres examens :

- Formule sanguine : 3.220.000 hématies
  5.800 leucocytes
- Azotémie : 0,35 g °/oo
- Glycémie : 1,12 g °/oo
- Culot urinaire normal
- Ionogramme sanguin :
  Cl : 3,55 g °/oo soit 100 milliéquivalents
  Na : 3,25 g °/oo " 145,5 "
  K : 0,153 g °/oo " 3,92

- Traitement et évolution

- Delta-Cortisone 5 mg : 8 comprimés+8 comprimés de Chlorure de Potassium
- Vitamine B1 : 500 mg per os
- Néomycine : 1,50 g
- Vitamine K1 injectable
- Extrait hépatique : 2 cc

La diurèse reste basse, et l'on ne constate aucune amélioration clinique : oedème et ascite persistent.



D.C = Deltacortisone. A.CT: Alphachymotrypsine.

OBS n°: 11. Mme B... Jeanne.

On décide alors le traitement par l'ALPHACHYMOTRYPSINE le 30 avril (une injection tous les 2 ou 3 jours) : 9 injections au total

Si la diurèse semble se régulariser, on ne constate aucune amélioration clinique et l'on adjoint au traitement : Théobromine et Digitaline (pensant à une origine cardiaque de l'anasarque) : aucune amélioration clinique ne s'en suit .

Le 15 juin, devant la persistance des signes cliniques, on demande un dosage de l'élimination urinaire d'Aldostérone qui s'avère augmentée.

La survenue d'un épisode fébrile le 18 juin, de pair avec un tableau de pneumonie aigüe (toux et expectation abondante), fait pratiquer un examen de crachats :

- polynucléaires assez nombreux
- flore microbienne rare représentée par quelques chaines de cocci gram positif
- pas de bacille de Koch à l'examen direct
- la culture sur gélose révèle la présence de streptocoques sensibles à l'Erythromycine. On met néanmoins par prudence la malade à l'I.N.H. : la température cède au bout d'une semaine.

Du 23 juin au 29 juillet, aggravation de l'état général avec diarrhée, oligurie : la malade reçoit alors plusieurs injections de Novurit, (la théobromine a été arrêtée); mais l'état s'aggrave, et malgré l'ALPHACHYMOTRYPSINE reprise le 11 juillet, l'ascite augmente de volume, nécessitant une ponction évacuatrice de 4 l, le 24 juillet. La température oscille autour de 38°, la diurèse s'effondre et la malade meurt dans le service le 6 août 1961 (l'analyse du liquide d'ascite de la dernière ponction pratiquée le 4 août : 2,5 l, montre une formule très inflammatoire et la présence de colibacille.

OBS. 12 : M. F..... Lucien - 58 ans

- Entre dans le service le 7 mai 1960 pour :
"cirrhose hypertrophique décompensée"

A l'examen :

- mauvais état général, avec diarrhée, température à 38°
- une ascite de moyenne abondance, sans déplissement de l'ombilic
- un syndrome pleurétique à droite, entrainant une dyspnée importante : une première ponction pleurale ramène 1500 cc le 7 mai, puis 1.300 cc le 10 mai.

- Examens complémentaires :

1°) examen du liquide pleural :

- albumine : 15 g °/oo
- rivalta : -
- éléments : hématies : 7
leucocytes : 14 par mm3
- culture : négative.

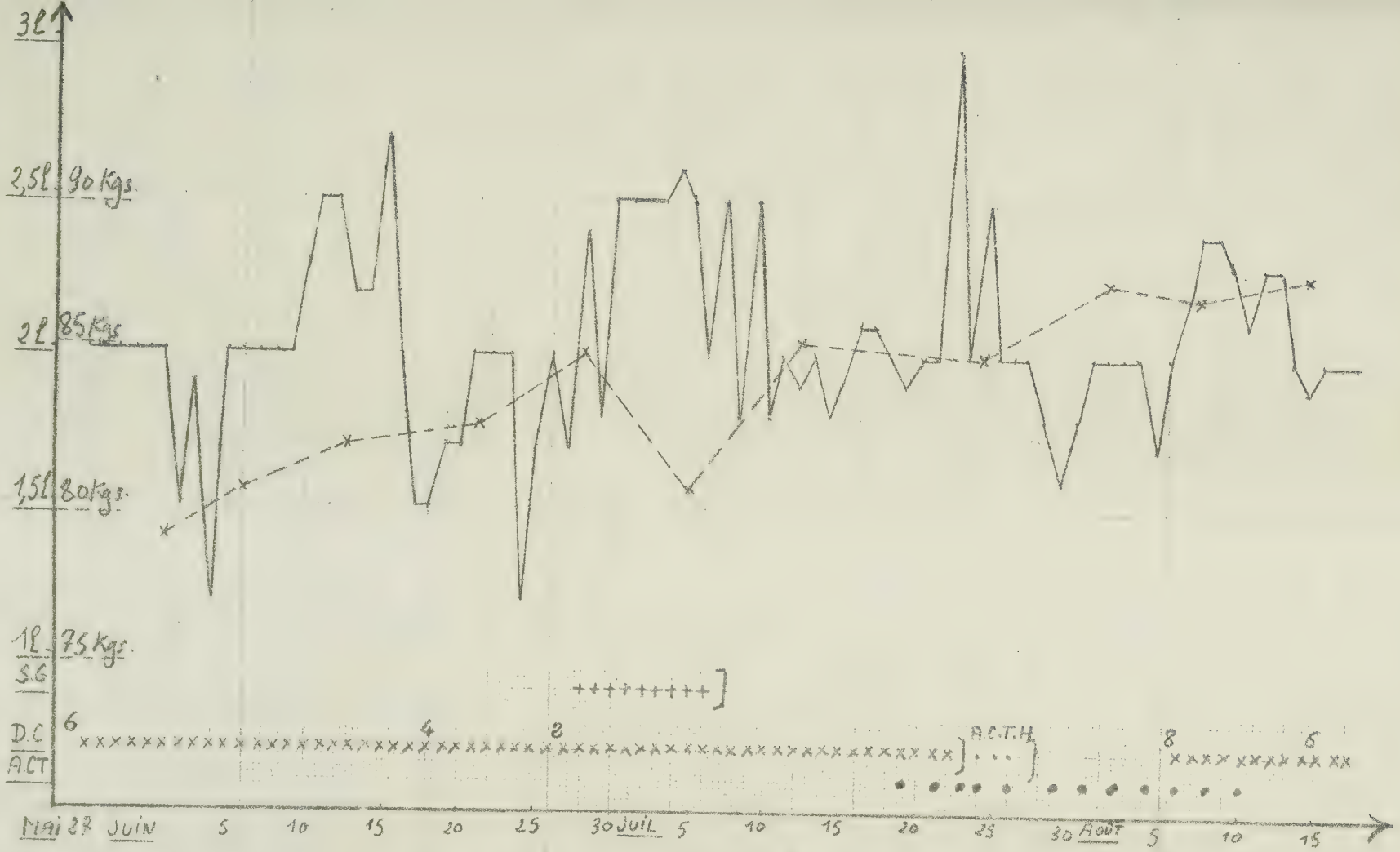
2°) le bilan hépatique est très perturbé :

- protides : 78,4 g °/oo
- sérine : 26,6 g °/oo
- globuline : 51,8 g °/oo Rapport 0,51
- cholestérol estérifié : 1,60 g °/oo R 0,72
- " total : 2,20 g °/oo
- test de Gros : 1,4 cc
- test de Hanger : +++
- thymol-test : 18 unités Vernes

Le taux de prothrombine est à 34 %.

3°) autres examens :

- formule sanguine : 4.350.000 globules rouges
6.200 leucocytes dont 85 % de polynucléaires.
- azotémie : 0,25 g °/oo
- la vitesse de sédimentation :
  - 12 mm à la 1ère heure
  - 27 mm " 2ème "
  - 64 mm en 24 heures.



S.G = Sérum glucosé - 1l. D.C: Deltacortisone.
A.C.T: Alphachymotrypsine.

OBS n°12 : Mr. F... Lucien.

- le culot urinaire est normal, la culture négative.

- Traitement et évolution

- Delta-cortisone 5 mg : 10 comprimés + 10 comprimés de chlorure de potassium
- Néomycine : 6 comprimés
- Vitamine B1 : 250 mg per os
- Extrait hépatique : 2 cc intra musculaire
- Sérum glucosé+ gluconate de calcium : 1000 cc
- pénicilline : 1 million
- Vitamine K1 : 2 ampoules matin et soir.

La température redescend rapidement et oscille de 36°8 le matin à 37,5°/37°6 le soir; la Bénicilline est arrêtée le 20 mai ainsi que le sérum glucosé.

La diurèse est très satisfaisante aux environs de 2 l.

Les radios pulmonaires pratiquées successivement montrent la résorption progressive de l'épanchement pleural; cependant l'ascite, si elle ne nécessite pas de ponction, reste stationnaire.

Une étude de la concentration uréique urinaire le 30 mai 1960 :

- 12,25 g °/oo
- et un débit de 24,50 g/24 heures.

Le 7 juin 1960, l'ionogramme sanguin :

- Cl : 3,70 g °/oo, soit 104 milliéquivalents
- Na : 3,54 g °/oo, soit 154 "
- K : 0,211 g °/oo, soit 5,40 "

La diurèse continue à se maintenir aux environs de 2 l, et progressivement l'ascite diminue, mais une ascension thermique à 39° le 27 juin, avec courbe thermique à larges ondulations persistant jusqu'au 1er juillet (hémoculture négative), fait que l'ascite augmente à nouveau.

La diarrhée ayant cessé, la Néomycine est arrêtée le 9 juillet 1960.

Le taux de prothrombine est à 61 %

Devant l'état stationnaire du malade, on institue le traitement par l'ALPHACHYMOTRYPSINE intra-péritonéale le 19 juillet (1 ampoule tous les deux ou trois jours : 12 injections au total) :

La diurèse reste à 2 l les 3 premiers jours et marque ensuite une flèche à près de 3 litres : la Delta-cortisone est alors arrêtée; il semble alors que la diurèse marque le pas; l'ascite, elle, persiste, mais de faible abondance.

Un bilan hépatique pratiqué le 26 juillet 1960 montre une légère amélioration :

- Protides : 72 g °/oo
- Sérine : 30,6 g °/oo — Rapport : 0,74
- Globuline : 41,4 g °/oo
- cholestérol estérifié : 1,10 g °/oo — R:0,64
- " total : 1,70 g °/oo
- test de Gros : 1,85 cc
- " Hanger : +++
- thymol-test : 2 unités Vernes.

On rétablit la Delta-cortisone 5 mg à 8 comprimés : la diurèse à nouveau remonte légèrement; à l'arrêt de l'ALPHA-CHYMOTRYPSINE le 10 août, elle se stabilise au niveau de 2 l.

L'état général du malade est très amélioré; il persiste cependant une lame d'ascite.

La sortie du malade est décidée le 19 août 1960, sous surveillance médicale.

OBS. 13 : M.D....Louis - 52 ans

-Histoire de la maladie

Entre une première fois dans le service le 18 juillet 1961 (à déjà fait un séjour de plus de six mois à Corbeil : traitement non précisé) pour :

"poussée ictéro-ascitique" chez cirrhotique connu.

Aveux d'intempérance.

A cette époque :

- ascite très abondante

- oedème des membres inférieurs

qui rétrocèdent sous l'effet du traitement par Delta-cortisone et diurétiques mercuriels.

La découverte d'une hématurie rebelle fait pratiquer les examens complèmentaires (antécédents de tuberculose pulmonaire excavée : trois ans de traitement) : l'urographie intraveineuse montre un léger étirement du calice supérieur à gauche, à la limite de la normale ; les examens complèmentaires n'en précisent pas l'étiologie : dans le doute le traitement par I.N.H. est institué.

D'autre part, un taux de protbrombine bas (35%), malgré un bilan hépatique peu perturbé fait alors adresser le malade, qui est à ce moment en bon état général, à l'hôpital St.Antoine, pour examens complets des facteurs de coagulation, examens qui se révèleront normaux.

Rendez-vous donné au malade au 10 octobre 1961 pour un nouveau bilan.

A son retour dans le service, le malade présente :

"une nouvelle poussée ascitique".

- A l'examen

- l'abdomen est très augmenté de volume avec matité nette dans les flancs, déplissement de l'ombilic, circulation collatérale thoracique inférieure et sus-ombilicale ; signe du flot ; foie et rate non perçus.

- oedème important des membres inférieurs.

- urines peu abondantes et rougeâtres (persistance de l'hématurie)
- pas d'ictère.

D'autre part, signes nerveux d'emprunt : crampes musculaires au niveau des mollets, abolition des achilléens.

- Examens compélementaires :

1°) le bilan hépatique est perturbé

- Protides : 53 g °/oo
- Sérine : 23,4 g °/oo Rapport 0,79
- Globuline : 29,6 g °/oo
- Cholestérol estérifié : 0,84 g °/oo
- " total : 1,28 g °/oo
- Test de Gros : 0,9 cc
- Test de Hanger : ++
- Thymol-test : 8 unités Vernes

Le taux de prothrombine est encore bas : 38 %

- Traitement et évolution

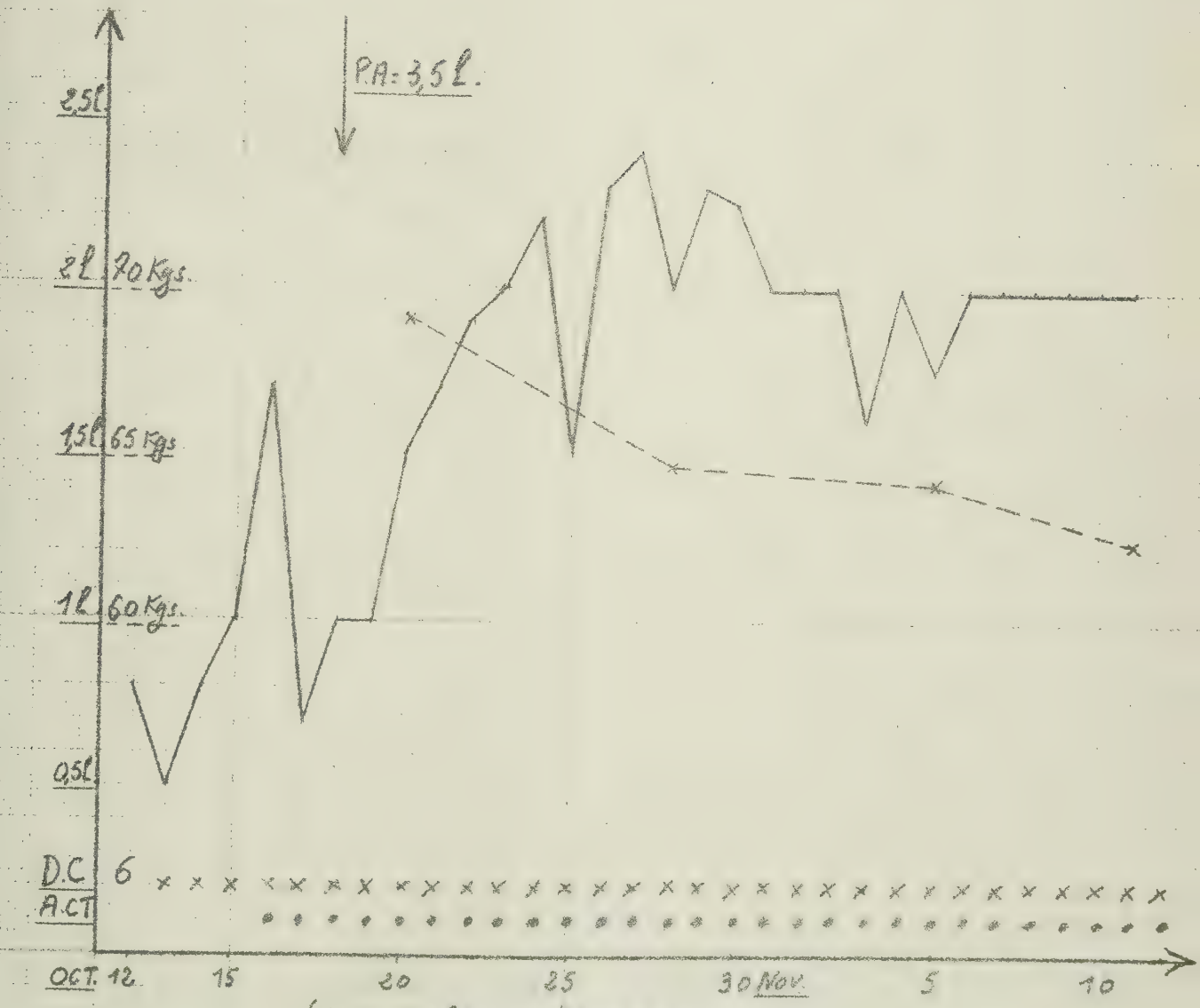
Outre l'I.N.H. (8 comprimés) qui est continué, le malade reçoit :

- Delta cortisone 5 mmg : 5 comprimés + 6 comprimés de chlorure de potassium
- Extrait hépatique intramusculaire
- Vitamine B1 250 mg, per os
- Citroflavanoïde : 2 comprimés.

La courbe de diurèse, basse les quatre premiers jours, semble augmenter, puisqu'elle atteint le cinquième jour 1,700 l.

Le traitement par l'ALPHACHYMOTRYPSINE intra-musculaire (4 ampoules par jour : 2 matin et 2 le soir) est institué le 16 octobre : le premier jour, la diurèse retombe à 700 cc, puis remonte à 1 l, et enfin, le 4ème jour amorce une remontée régulière jusqu'au 24 octobre où elle dépasse alors 2 l.

Une ponction évacuatrice cependant pratiquée le 18 octobre a ramené encore 3,5 l de liquide.



{D.C : Delta cortisone.
A.C.T : Alpha chymotrypsine.

OBS n° 13 : M^r D... Louis.

La diurèse se stabilise alors aux environs de 2 l, parallèlement la courbe de poids diminue régulièrement, l'ascite qui ne nécessite plus de ponction s'assèche même complètement.

Le traitement par l'ALPHACHYMOTRYPSINE a duré 28 jours, puisqu'il est arrêté le 12 Novembre 1960.

Le malade est alors en bon état général, seul le problème de son hématurie persiste, aucune étiologie précise n'étant retrouvé :

Le malade sont une nouvelle fois le 13 Novembre 1960 mais reste sous surveillance médicale, de nouvelles investigations rénales étant en cours.

OBS. 14 Mme G..... 55 ans

- Adressée dans le service le 20 Septembre 1961 pour :
"ictère compliquant cirrhose ascitique"

- Histoire de la maladie

Le début a été marqué par :

- douleurs abdominales et lombaires
- apparition d'un ictère isolé, avec anoxerie élective (viandes)
- troubles de la marche

Antécédents : mammectomie gauche en 1958.

Aveux d'intempérance.

A l'examen

- mauvais état général avec :
  - varicosité des pommettes
  - coloration jaune franc des téguments et muqueuses
  - purpura.
- abdomen augmenté de volume : ascite de moyenne abondance avec déplissement de l'ombilic, sans circulation collatérale, foie très augmenté de volume.
- oedème discret des membres inférieurs.
- abolition des achilléens.

Examens complémentaires

1°) le bilan hépatique est très perturbé :

- Protides : 69 g °/oo
- Sérine : 22,2 g °/oo
- Globuline : 46,9 g °/oo Rapport : 0,49
- Test de Gros : 0,9 cc
- Test de Hanger : +++
- Thymol-test : 18 unités Vernes

Le taux de prothrombine est à 30 %

La cholémie est très augmentée :

- Bilirubine directe : 105 mg
- " totale : 197 mg

2°) liquide d'ascite

- Protides : 18 g °/oo
- Sérine : 10 g °/oo
- Globuline : 8 g °/oo Rapport : 1,33
- Rivalta : +
- Eléments :
  - hématies 1.600 par mm3
  - leucocytes+cellules endothéliales : 20/mm3
- Culot : rares polynucléaires.

3°) autres examens

- Formule sanguine : 2.500.000 globules rouges Hb:53%
  22.800 leucocytes
- Urée sanguine : 0,78 g °/oo
- Ionogramme sanguin :
  - Cl : 3,23 g °/oo soit 91 milliéquivalents
  - Na : 3,07 g °/oo " 133,7 "
  - K : 0,140 g °/oo " 3,59
- temps de saignement : 7 mn 30
- " " coagulation : 12 mn
- culot urinaire :
  - sels : ++
  - pigments : +++
- selles : présence de sang +
  stercoliline +

- <u>Traitement et évolution</u>

- Deltacortisone 5 mg : 8 comprimés + 8 comprimés de chlorure de potassium
- Vitamine B1 : 250 mg per os
- Terramycine : 1,50 g
- Sultirène : 2 comprimés
- Extrait hépatique : 2 cc IM
- Pénicilline : 2 millions.

Le 25 septembre, la malade fait une première poussée thermique à 39° vite réductible, la diurèse ne dépasse pas alors 500 cc.

Le 27, la diurèse monte à 1,500 l.

L'ionogramme urinaire alors pratiqué :

- Cl Na : 0,93 g °/oo soit 0,69 g/24 heures
- Na : 0,20 g °/oo " 0,15g "
- K : 0,567 g °/oo 0,425g "

Mais devant une nouvelle chute de la diurèse, l'ALPHACHYMOTRYPSINE intra-péritonéale est instituée le 30 septembre (1 ampoule tous les trois jours) : 3 injections au total.

La diurèse est à 3 l, et après une nouvelle chute à 1 l correspondant à une ascension thermique à 38, le 4-5 octobre, remonte ensuite à 2 l.

Le formule sanguine montre alors :

- 2.610.000 globules rouges
- 22.500 leucocytes

Devant le volume du foie, et en raison des antécédents, on demande une gammagraphie à Orsay, examen qui confirme la cirrhose.

A son retour dans le service le 13 octobre, la malade fait une nouvelle ascension thermique à 38/39,5 vite réductible :

Le culot urinaire montre :

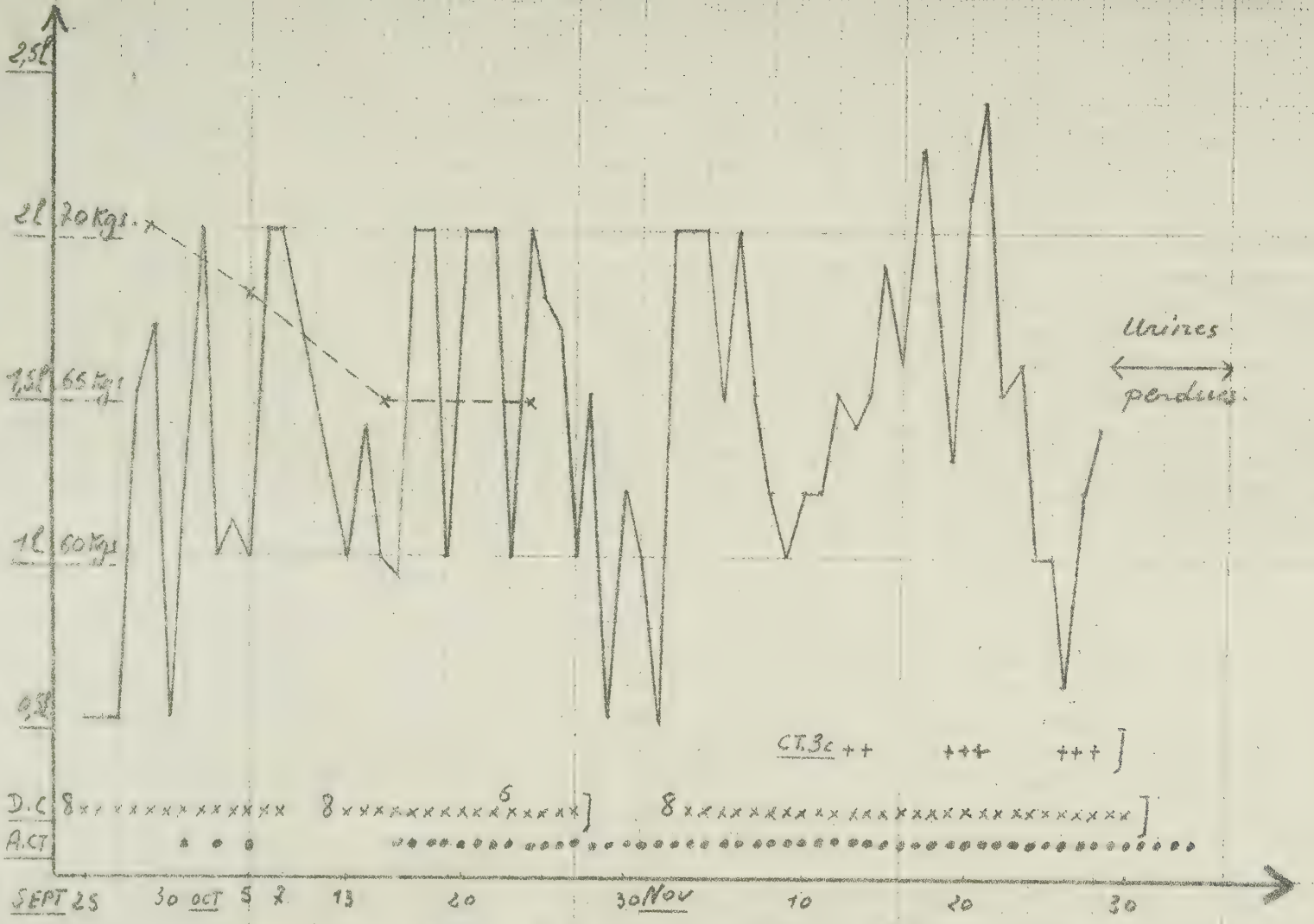
- quelques leucocytes altérés
- quelques cellules épithéliales
- culture : colibacille.

La formule sanguine :

- 2.820.000 globules rouges
- 12.900 " blancs

Le taux de prothrombine est alors à 43 %.

Le 16 octobre, l'ALPHACHYMOTRYPSINE est recommencée et cette fois en injection intramusculaire (à raison de 2 injections par jour : 2 ampoules matin et soir) : le lendemain la diurèse remonte à 2 l; l'ascite cependant reste stationnaire, de faible volume.



C.T: Chlorothiazide . D.C. Deltacortisone

A.CT: Alphachymotrypsine.

OBS n: 14 : Mme G... Jeanne

Le 22 octobre, brutale ascension thermique à 40° : fièvre ondulante, qui persistera jusqu'au 1er novembre, avec aggravation de l'état général.

La diurèse marque une première chute le 24 octobre et après une remontée, diminue en lysis jusqu'au 2 novembre.

Les examens demandés montrent alors :

- serédiagnostic : négatif
- coproculture :
  - salmonella : 0
  - Coli patogène : 0
- culot urinaire :
  - nombreux leucocytes isolés en amas plus ou moins altérés.
  - quelques cellules épithéliales
  - culture : colibacille
- hémoculture : coccobacille gram- identification : colibacille.

La malade reçoit alors :

- Pénicilline : 8 millions
- Terramycine : 1,50 g
- on ajoute 4 comprimés de Furadoïne

Antibiogramme
(Furadoïne : +++
(Colimycine : +++
(Kanamycine : ++
(Pénicilline : ++

La température redescend aux environs de 37,5/37,6 le 1er novembre.

Une formule sanguine montre alors :

- 2.680.000 globules rouges
  22.800 " blancs.

L'on pratique alors 4 transfusions de sang 500 cc.

La Delta-Cortisone, qui avait été arrêtée le 27 octobre, est reprise le 3 novembre, à 8 comprimés.

La diurèse remonte alors à 2 l et demeurera jusqu'au 7 novembre; l'ascite reste de faible abondance.

Le 3 novembre 1960, l'ionogramme sanguin :

- Cl : 3,44 g °/oo soit 97 milliéquivalents
- Na : 2,91 g °/oo " 126,5 "
- K : 0,163 g °/oo " 4,18 "

Urines :

- Cl Na : 0,24 g °/oo
- Na : 0,08 g °/oo, soit 3,5 milliéquivalents
- K : 0,533 g °/oo " 13,7 "

Le 7 novembre, apparait une température oscillante entre 37 et 38 qui va persister.

La ponction exploratrice du liquide d'ascite pratiquée ramène alors difficilement un liquide à formule inflammatoire

- Albumine : 9 g °/oo
- Rivalta négatif
- Eléments : 3.500/mm3
- Culot :
  - polynucléaires : 90 %
  - cellules : 10 %
  - pas de germe à l'examen direct
  - culture négative.

La Furadoïne est remplacée alors par la Colimycine.

La courbe de diurèse chute alors, l'ascite à partir de ce moment augmente; l'adjonction de Chlorothiazide augmente transitoirement la diurèse, mais l'état général s'aggrave; la température persiste, ondulante, sans que l'on retrouve alors de foyer (suspicion de collection profonde ou pyléphlébite).

Les formules successivement pratiquées montrent une leucocytose importante entre 20 et 25.000 avec polynucléose.

Un nouveau bilan hépatique, le 24 novembre 1961, est pratiqué :

- Protides : 75,8 g °/oo
- Sérine : 25,9 g °/oo Rapport 0,52
- Globuline : 49,9 g °/oo

- Cholestérol estérifié : 0,69 g °/oo R: 0,52
- " total : 1,32 g °/oo
- Test de Gros : 0,9 cc
- Test de Hanger : ++
- Thymol-test : 25,5 unités Vernes.

Taux de prothrombine : 30 %

- Bilirubine directe : 72 mg
- " totale : 164 mg

L'ionogramme sanguin :

- Cl : 3,58 g °/oo, soit 101 milliéquivalents
- Na : 2,98 g °/oo " 129,5 "
- K : 0,160 g °/oo " 4,10 "

Les urines

- ClNa : 4,68 g °/oo
- Na : 2,88 g °/oo, soit 98,1 milliéquivalents
- K : 1,034 g °/oo " 26,5 "

La diurèse s'effondre alors, l'urée sanguine est à 0,80 g le 1er décembre; une nouvelle ascension thermique le 3 décembre se dessine alors et la malade meurt dans un tableau d'ictère grave et d'infection aigüe.

EN RESUME :

Nous avons rapporté 14 observations :

- dans 12 cas, l'ALPHACHYMOTRYPSINE a été employée en injection intrapéritonéale, à raison d'une ampoule (25 U.CHb) tous les deux ou trois jours, ce qui semble représenter une dose très "prudente".

- dans 2 cas, l'ALPHACHYMOTRYPSINE a été employée en injection intramusculaire, à raison de quatre ampoules (100 U.CHb), par jour, tous les jours et, comparativement à la première expérimentation, pendant une durée plus longue.

Si l'on compara les différentes courbes de diurèse obtenues, il parait incontestable qu'un effet diurétique se manifeste lors de l'instauration du traitement enzymatique, entraînant dans les cas favorables la rétrocession, sinon la résorption de l'ascite.

En effet, nous ne constatons qu'un seul échec total (Obs. n° 5), qui semble correspondre à un tableau d'infection aigüe terminale.

Dans les 13 autres cas, un temps de latence a été observé dans l'action du médicament, variant de 2 à 4 jours; un seul cas où l'ALPHACHYMOTRYPSINE n'a agi qu'au bout de 4 injections. Celà semble s'expliquer par une note infectieuse rapidement réduite.

Si nous détaillons maintenant ces observations :

- Dans un cas, l'ALPHACHYMOTRYPSINE, d'abord employée seule, a donné de bons résultats et semble renforcer l'action de la Delta-Cortisone employée secondairement (Obs. 2)

- Dans un cas l'ALPHACHYMOTRYPSINE a été employée seule avec succès (Obs. 1).

- Dans quatre cas, l'ALPHACHYMOTRYPSINE a semblé potentialiser l'action de la Delta-Cortisone, utilisée d'abord seule (Obs. 3 - 4 - 12 - 13).

- Dans un cas, l'ALPHACHYMOTRYPSINE, relayant le Chlorothiazide, adjoint à la Delta-cortisone donne de bons résultats.

- Dans un cas l'association avec le sérum glucosé (2500 cc), rend difficile l'interprétation du rôle joué par l'ALPHACHYMOTRYPSINE (Obs. 8)

- Dans quatre cas enfin, l'ALPHACHYMOTRYPSINE (adjointe au Cortancyl), après une augmentation temporaire de la diurèse, semble épuiser son action dans un tableau d'infection terminale (Obs. 6 - 7 - 11 - 14). Dans trois de ces cas, l'association à d'autres diurétiques dans la deuxième partie de l'évolution, rend l'interprétation difficile.

Peut-on incriminer l'ALPHACHYMOTRYPSINE dans l'apparition de ces complications infectieuses ?

- Dans une observation (14), la malade avait subi auparavant des manoeuvres exploratoires (gammagraphie) susceptibles de déclencher l'infection.

- Pour les trois autres observations (6 - 7 et 11), il est difficile de se prononcer : plusieurs auteurs ont exprimé l'opinion que la Trypsine et la Chymotrypsine sont susceptibles de favoriser la pullulation microbienne, opinion qui a été combattue ensuite par d'autres auteurs qui considérant que, sans être bactériostatiques, ces enzymes ne favorisent en rien le développement des germes pathogènes : il semble cependant prudent de laisser ces malades traités par l'ALPHACHYMOTRYPSINE sous couvert d'antibiotiques, vue la facilité bien connue des infections microbiennes, principalement à colibacilles, au cours des cirrhoses éthyliques décompensées (Caroli et Platteborse).

Le tableau récapitulatif suivant donnera maintenant une idée générale des résultats obtenus .

BSERVATIONS	DIURESE	POIDS	ASCITE	OEDEME DES M.I.	ETAT GENERAL	RESULTATS (effet diurétique)
A.CT seule I.P.	+ +	augmente	diminue	diminue	très amélioré	+ +
A.CT + DC secondt.) I.P.	+ +	diminue	diminue (asséchée)	diminue (asséchée)	très amélioré	+ +
D.C. + A.CT I.P.	+ +	diminue	diminue (asséchée)	diminue (asséchée)	amélioré	+ +
D.C + A.CT I.P.	+ + (temps de latence important)	diminue	diminue (asséchée)	diminue (asséchée)	amélioré	+ +
D.C + A.CT I.P.	-	augmente	augmente	augmente	issue fatale	- (infection)
D.C + A.CT I.P.	+ (puis urines perdues)	?	augmente	?	issue fatale	+ et - (infection)
D.C + A.CT	+	diminue (mais Novurit)	augmente	augmente	issue fatale	+ et - (infection)

8 D.C + A.CT I.P.	appréciation diff. S. Gl.	?	diminue	pas d'oedème	amélioré	difficiles à interpréter
9 D.C + A.CT I.P.	+ (5 jours de latence)	?	diminue (asséchée)	pas d'oedème	amélioré	+
10 D.C + A.CT (après Diurilix) I.P.	+	augmente	diminue (asséchée)	pas d'oedème	amélioré	+
11 D.C + A.CT I.P.	+ (secondt. Diurétiques	station.	station. puis augmente	augmente	issue fatale	+ et - (infection)
12 D.C + A.CT I.P.	+	augmente	diminue	diminue	amélioré	+
13 D.C + A.CT I.M.	+ +	diminue	diminue (asséchée)	diminue (asséchée)	très amélioré	+ +
14 D.C + A.CT	+	?	station. puis augmente	augmente	issue fatale	+ et - (infection

A.CT = Alphachymotrypsine D.C = Delta-Cortisone I.P. = intrapéritonéal
I.M. = intramusculaire S. Gl = sérum glucosé

CHAPITRE IV

Comment peut-on envisager une explication physiopathologique de l'action diurétique de l'ALPHACHYMOTRYPSINE, au cours des cirrhoses éthyliques, oedémateuses et ascitiques ?

Nous ne possédons pour l'instant que peu de données expérimentales ; il semble cependant que l'on puisse en tirer certaines conclusions :

I) Pour COHEN, M.GRAFF et W.KLEINBERG, qui étudient l'effet anti-oedémateux de la trypsine, cet effet ne semble pas pouvoir s'expliquer par l'effet diurétique, car il n'y a pas de modifications dans l'excrétion urinaire chez les rats ayant reçu 15 mg de Dextran, comparés aux rats ayant reçu 15 mg de Dextran + 2,5 mg de trypsine.

En effet, le matériel utilisé l'étant par voie intra-péritonéale, le volume total injecté à chaque fois étant de 2,5 ml et le volume total des urines étant mesuré après un délai de 5 heures, les auteurs obtiennent les résultats suivants :

Injection	Urines (volume total en ml)
a) 15 mg Dextran.....	5 ml
b) 15 mg + 2,5 mg trypsine.....	5 ml
c) 2,5 mg trypsine.....	5 ml
d) eau.....	6 ml

II) Une autre expérimentation utilise cette fois l'ALPHACHYMOTRYPSINE en injections repétées et étudie ses effets sur la diurèse et l'excrétion des électrolytes (Laboratoire Choay) pendant une durée plus longue (24h) :

(les animaux sont placés dans des cages à métabolisme)

L'expérimentation porte sur deux groupes de rats :

- le premier groupe comporte 8 animaux témoins et 18 animaux soumis à l'ALPHACHYMOTRYPSINE

Le premier jour les animaux sont soumis à une épreuve de diurèse provoquée par injection intrapéritonéale d'eau distillée (égale au 1/20° du poids).

Les animaux reçoivent ensuite pendant 8 jours :

- le groupe témoin : 1 ml par 100 gr de poids d'eau distillée intrapéritonéale.

- le groupe soumis à l'ALPHACHYMOTRYPSINE : 2 mg par 100 gr de poids de médicament, avec un volume d'eau identique au groupe témoin.

Le 8 ième jour, on répète l'épreuve de diurèse provoquée.

- le deuxième groupe est soumis aux mêmes épreuves, mais par voie sous-cutanée.

Pendant la diurèse provoquée, on prélève toutes les deux heures pendant six heures des échantillons d'urine, et l'on complète l'étude par la prise d'urines entre la 6 ième et la 24 ième heure après le début de l'épreuve.

RESULTATS

1°/ Diurèse

-avant la charge quotidienne en eau ou ALPHACHYMOTRYPSINE

- pendant les 6 premières heures : la diurèse est semblable chez témoins et chez animaux soumis à l'ALPHACHYMOTRYPSINE :
  -8,5 ml/kg - témoins
  -8,91 ml/kg - animaux soumis à l'ALPHACHYMOTRYPSINE

- de la 6ième à la 24 ième heure : mêmes constatations :
  -1,72 ml/kg - témoins
  -1,6 ml/kg - autres animaux

- après huit jours de charge, nouvelle épreuve de diurèse provoquée :

  -pendant les six premières heures, diminution d'excrétion urinaire chez les animaux soumis à l'ALPHACHYMOTRYPSINE par rapport aux témoins :

    -5,74 ml pour animaux soumis à l'ALPHACHYMOTRYPSINE

    -7,7 pour témoins.

  -par contre de la 6ième à la 24 ième heure il semble qu'il y ait inversion des phénomènes :

    -1,55 ml/kg pour le groupe soumis à l'ALPHACHYMOTRYPSINE

    -1,13 ml/kg pour témoins

donc une augmentation de la diurèse, mais retardée chez animaux soumis à l'action de l'ALPHACHYMOTRYPSINE.

2°/ Créatinine

L'excrétion de créatinine est pratiquement identique dans les deux groupes, aussi bien avant qu'après charge.

3°/ Electrolytes

-avant la charge, l'excrétion des différents électrolytes est pratiquement identique dans les deux groupes.

-après 8 jours de charge on observe une diminution d'excrétion de Cl, Na, K chez les animaux soumis à l'ALPHACHYMOTRYPSINE par rapport aux témoins (action plus marquée pour Na que pour Cl et moins pour K).

Cette diminution semble s'effacer ensuite après la 6ième heure, il y a alors augmentation d'excrétion chez les animaux soumis à l'ALPHACHYMOTRYPSINE par rapport aux témoins, fluctuation qui semble suivre celle de la diurèse.

Donc, l'effet diurétique ne semble pas comparable à celui des diurétiques mercuriels (retard à l'excrétion) et, si l'augmentation de la diurèse parallèlement à celle de l'excrétion des électrolytes secondairement, semble effective, est-ce par une action directement rénale ou extra-rénale ?

Rappelons ici qu'un temps de latence plus ou moins marqué a été noté dans l'action de l'enzyme dans nos observations.

En tous cas, l'étude de coupes histologiques de reins (Laboratoire Choay), prélevés chez des rats de 200 g ayant reçu une injection quotidienne d'ALPHACHYMOTRYPSINE par voie intrapéritonéale (en solution aqueuse, à raison de 20 mg/kg sous un volume de 0,40 ml d'eau, donc dose très importante) ne montre aucune modification par rapport aux reins de rats témoins et, en particulier aucune altération des glomérules et tubes contournés.

III) Peut-on penser à une action hépato-protectrice de l'ALPHACHYMOTRYPSINE, qui amènerait une amélioration des troubles du métabolisme de l'eau, constatée lors des atteintes hépatiques ?

Une expérimentation récente (Docteur G.RUDALI), montre que l'enzyme pourrait avoir un certain effet dans ce sens :

L'auteur produit des lésions hépatiques aigües, en faisant ingérer à des souris, deux fois par semaine une solution de tétrachlorure de carbone, obtenant ainsi dès le 3 ième jour, des lésions hépatiques, se manifestant dans l'ordre suivant : dégénérescence graisseuse des cellules, prolifération des cellules endothéliales, finalement apparition de bandes de fibrose et d'un tractus scléreux.

La deuxième technique fait appel à un composé hydrosoluble (nitroso-diméthyl-amine), administré en guise de boisson (5 gammas par jour et par animal) : on obtient à partir du 3 ième mois des lésions chroniques diverses ; en particulier une cirrhose discrète, des lésions capillaires du type angiome et une réticulose plus ou moins intense.

La première expérience porte sur 32 souris femelles, âgées initialement de 71-75 jours, recevant deux fois par semaine pendant 15 jours chaque fois un gavage avec la solution de tétrachlorure :

- 16 souris ne reçoivent aucun traitement

- 16 autres reçoivent en outre, tous les jours en injection 10 U.I. d'ALPHACHYMOTRYPSINE.

Les 32 animaux sont sacrifiés après le 5ième gavage, un examen histologique du foie pratiqué : aucune différence notable n'est constatée entre les deux groupes; l'enzyme ne semble pas influencer dans un sens ou dans un autre l'apparition des lésions aigües du foie provoquées par un toxique.

La deuxième expérience porte sur 33 souris divisées en deux lots :

- le premier lot (19) reçoit outre le toxique (nitroso-diméthyl-amine), trois fois par semaine une injection intrapéritonéale de 10 U.I. d'ALPHACHYMOTRYPSINE.

- le deuxième lot reçoit le toxique seul.

On sacrifie ces animaux après 100 jours : les examens histologiques du foie pratiqués semblent montrer des lésions plus intenses chez les animaux n'ayant pas reçu d'ALPHACHYMOTRYPSINE.

- chez les témoins, dans tous les cas, prolifération intense des cellules kupfériennes et, dans la plupart des cas, fibrose marquée.

- chez les souris "protégées" , réaction endothéliale et sclérofibrose constatées dans un seul cas.

Il semble donc effectivement que l'ALPHACHYMOTRYPSINE puisse présenter une certaine activité protectrice dans les cirrhoses, par son action anti-inflammatoire au niveau des cellules et de la gangue mésenchymateuse hépatique.

Le test de Gros, test de labilité plasmatique, traduisant le déséquilible du rapport sérum-albumine euglobuline, bien qu'il soit difficile de le considérer comme

test d'insuffisance hépatique, ne semble en tous cas pas modifié après huit jours d'injection d'ALPHACHYMOTRYPSINE, par voie intrapéritonéale ou sous-cutanée chez les rats (2 mg d'ALPHACHYMOTRYPSINE par jour, pendant huit jours.)

CONCLUSIONS

Les propriétés anti-inflammatoires bien connues, et plus spécialement anti-oedémateuses, de l'ALPHACHYMOTRYPSINE, nous ont amenés à utiliser l'enzyme dans les cirrhoses éthyliques, en poussée de décompensation ascitique et oedémateuse.

I - Dans un chapitre clinique, nous avons rapporté 14 observations, effectuées en milieu hospitalier :

- dans 12 cas, l'ALPHACHYMOTRYPSINE a été employée en injection intrapéritonéale, à raison d'une ampoule (25 U.CHb) tous les deux ou trois jours (15 à 20 injections au total).

- dans 2 cas, l'ALPHACHYMOTRYPSINE a été employée en injection intramusculaire, à raison de 4 ampoules (100 U.CHb) par jour, tous les jours, et comparativement à la première expérimentation pendant une durée plus longue.

L'étude précise et suivie des différentes courbes de diurèse avant et pendant le traitement enzymatique semble mettre en évidence un effet diurétique certain bien que modéré de l'ALPHACHYMOTRYPSINE ; il est certes difficile de l'affirmer avec certitude chez ces malades graves et soumis par ailleurs à une thérapeutique de fond indispensable.

Cependant, cette analyse nous permet de faire les observations suivantes :

- dans 13 cas, avec un temps de latence de 2 à 4 jours, les courbes de diurèse montrent une ascension certaine et progressive, qui se maintient pendant la durée

du traitement.

Dans un cas l'ALPHACHYMOTRYPSINE employée seule a donné d'excellents résultats sur la diurèse.

Dans les autres cas, associée à la Delta-cortisone ou aux autres diurétiques habituellement employés, l'ALPHACHYMOTRYPSINE a paru potentialiser leur action.

Cette action diurétique cesse en cas de complications infectieuses.

Enfin nous avons pu constater :

- dans 3 cas une diminution de l'ascite et de l'oedème.

- dans 6 cas, leur assèchement complet.

II - Des contextes expérimentaux semblent montrer que l'ALPHACHYMOTRYPSINE possède une action diurétique discrète, retardée chez l'animal :

L'expérimentation chez le rat montre d'abord une diminution de la diurèse durant les six premières heures, dans un deuxième temps (6 ième à 24 ième heure), il y a une inversion des phénomènes, avec augmentation parallèle d'élimination des électrolytes.

Cet effet retardé semble correspondre au temps de latence observé chez nos malades, et souligne la différence avec l'action diurétique rapide de la Delta-cortisone et des dérivés mercuriels.

- D'autre part, une action hépato-protectrice a été constatée expérimentalement, se traduisant par une action désinfiltrante hépatique chez les animaux soumis à des lésions hépatiques chroniques créées artificiellement : les animaux protégés ne présentent pas la réaction endothéliale et la sclérofibrose constatées chez les témoins.

On ne peut pas incriminer, semble-til l'ALPHACHYMOTRYPSINE dans l'apparition des complications infectieuses intercurrentes si fréquentes chez les cirrhotiques ; il est cependant prudent de laisser ces malades sous couvert d'antibiotiques.

Certes l'expérimentation, telle que nous la rapportons est encore incomplète, notamment en ce qui concerne la diurèse sodique, car nos constatations furent purement cliniques; le bilan sodique établi en comparant l'injection de Sodium et l'élimination urinaire de Sodium en 24 heures apporterait des précisions quant à l'action diurétique du médicament.

Cependant, l'ALPHACHYMOTRYPSINE parait, dans l'indication bien précise (cirrhose éthylique décompensée avec poussée ascitique et oedémateuse) constituer une thérapeutique d'appoint intéressante; son action semble synergique de la Delta-cortisone, mais son utilisation seule semble donner également d'heureux résultats.

Vu, le Président de Thèse :

Professeur C. DEBRAY

Vu, le Doyen de la Faculté

Professeur L. BINET

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

Le Vice-Président du Conseil de l'Université de Paris

BIBLIOGRAPHIE

1 - BERNER-KORNSTEIN-BANDLER-MATLER : Amer. Journal of Gastroenterology : "a study of 60 cases by the chymotrypsin method".

2 - CAROLI J. et PLATTEBORSE : "Septicémie-porto-cave. Cirrhoses du foie et septicémie à colibacile"- sem. hôp. de Paris, 18 février 1958 34, 472/SPI 12.

3 - CIULLA U. : C R. Symposion sulla tripsina e chimotripsina Milan avril 1959 : "L'uso parentale della tripsina e della chimotripsina in ginecologia"

4 - COHEN H. et GRAFF M. and KLEINBERG W. : "Inhibition of Dextran edema by proteolitic enzymes" Proc. Soc. exp. Biol. Med 1955 n° 4 - 517

5 - CONCINA E. : CR Symp. Trypsine et Chymotrypsine - Milan Avril 1959 "Azione della tripsina somministrata per via endobronchiale e per aerosol".

6 - COSTA P.N. et FONTANA P.F. : la Clinica Bologne Vol. 19 n° 5 - 1959 - p. 321

7 - De BARBIERI A : "Activité antiinflammatoire des enzymes protéolytiques" VI congrès international de la thérapeutique Strasbourg Oct. 1959.

8 - DESTRO F. : CR Symposio sulla tripsina e chimotripsina Milan Avril 1959 "L'uso parentale della tripsina et della chimotripsina in ginecologia."

9 - ERMIGLIA G. : Revista d'ostetrica e ginecologia pratica 1959 (10) p. 890.- "L'efficacia del l'enzimotérapia nelli mastiti (acuite e croniche)".

10 - GAZZANICA et COLL. : Simposio sulla tripsina e chimotripsina Milan 1959.- "Emploi parentéral de la trypsine et chymotrypsine en Neuro-chirurgie"

11 - GRASSI C. : Simposio sulla tripsina e chimotripsina Supplément a Atti della Societa Lombarda di Scienza médico biologiche.- Turin Vol. 14 1959 - P. 115

12 - LOPEZ-PRATS J.L. : Mad Clin 1958 31 n° 1 - 29
"Notre expérience dans le traitement de la périarthrite scapulo-humérale par l'ALPHACHYMOTRYPSINE."

13 - MARTIN G.J. - BRENDEL R.L. - BEILER J.M. :
"Inhibition of egg-white edema by proteolitic enzymes". Proc. Soc. exp. Biol. Med 1954 86 n° 4 - 636

14 - MARTINO R. : Symposium Milan Avril 1959.- "L'uso topico della tripsina nelle complicaze delle angiopatie".

15 - MOORE F.F. : British journal of plastic surgery Edimburg vol. 11 n° 4.41 958-1959 p. 305

16 - ORLANDO et FERRERO P.G. : "Gazetta Médica Italiana" Turin - Vol. 118 n° 10 1959 p. 385

17 - PAILLER R. et CAUSSE J. : ALPHACHYMOTRYPSINE et Cophochirurgie.- Rapport au Congrès de la Société d'O R L de l'Ouest - Angers 8 mars 1959 in Ouest Medical 13.2.1947.

18 - PARSONS D.J. : Clinical Med 1958 5 1941

19 - RAVINA A. : Trypsine et chymotrypsine
Extrait de la Presse médicale (67ème année n° 48 - 17 Octobre 1959 p. 1784.

20 - RUDALI G. : Communication personnelle

21 - SALVI P. : "La chimotripsina nelle artropatie"
Symposium C et CT Milan Avril 1959